

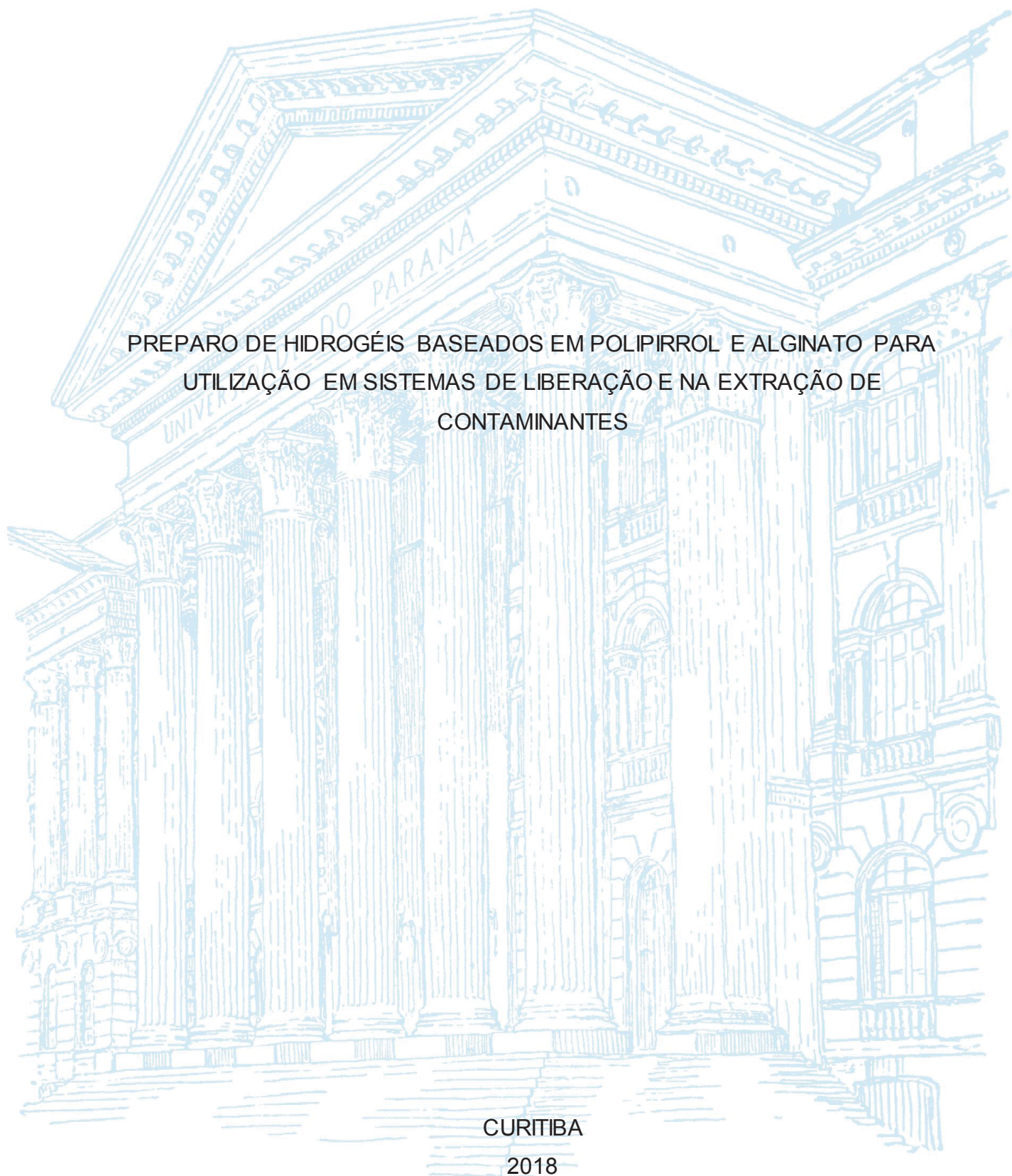
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SHEILA CRISTINA JACUMASSO

PREPARO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM POLIPIRROL E ALGINATO PARA
UTILIZAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E NA EXTRAÇÃO DE
CONTAMINANTES

CURITIBA

2018



SHEILA CRISTINA JACUMASSO

PREPARO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM POLIPIRROL E ALGINATO PARA
UTILIZAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E NA EXTRAÇÃO DE
CONTAMINANTES

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação
em química, Setor de Ciências Exatas da
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em Química,
sub-área Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcio Vidotti

Coorientadora: Profa. Dra. Izabel Riegel-Vidotti

Coorientador: Prof. Dr. Luís F. Marchesi

CURITIBA

2018

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

J19p Jacumasso, Sheila Cristina
Preparo de hidrogéis baseados em polipirrol e alginato para
utilização em sistemas de liberação e na extração de contaminantes /
Sheila Cristina Jacumasso – Curitiba, 2018.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de
Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Química, 2018.

Orientador: Marcio Vidotti
Coorientadora: Izabel Riegel-Vidotti
Coorientador: Luís F. Marchesi

1. Hidrogéis compósitos. 2. Polipirrol (Polímero). 3. Alginato. I.
Universidade Federal do Paraná. II. Vidotti, Marcio. III. Riegel-Vidotti,
Izabel. IV. Marchesi, Luís F. V. Título.

CDD: 547.7

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585


TERMO DE APROVAÇÃO

**PREPARO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM POLIPIRROL E
ALGINATO PARA UTILIZAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E
NA EXTRAÇÃO DE CONTAMINANTES**


por

SHEILA CRISTINA JACUMASSO

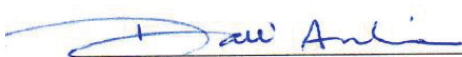
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:




Prof. Dr. Marcio Eduardo Vidotti Miyata
Orientador
Dep. de Química – UFPR




Prof. Dr. Sérgio Henrique Pezzin
Dep. de Química – UDESC



Prof. Dr. Luiz Henrique Dall'Antonia
Dep. de Química – UEL



Prof.ª Dr.ª Fernanda Fogagnoli Simas
Dep. de Biologia Celular – UFPR



Prof. Dr. Ronilson Vasconcelos Barbosa
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 20 de setembro de 2018.

À memória da minha avó,
Carolina dos Santos Pontes,
dedico.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida e pela força para poder superar todos os desafios e momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Marcio Vidotti, pela orientação, paciência, confiança e por todo conhecimento transmitido, tornando possível a realização deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Izabel Riegel-Vidotti, pela coorientação, compreensão e confiança em mim depositadas, pela gentileza e carinho.

Ao Prof. Dr. Luís Fernando Marchesi pelo auxílio, discussões e sugestões.

Agradeço à minha família, em especial a minha mãe, Casturina, mulher de garra e determinação.

Ao meu marido, Andrews, pelo companheirismo, amor, dedicação e pelo abraço de conforto e palavras de incentivo nos momentos certos e principalmente por compreender minha ausência durante esse período.

Aos meus irmãos e cunhadas(o), especialmente pelas sobrinhas lindas que me presentearam.

À banca por estar presente e contribuir para o encerramento desse projeto.

Agradeço à família científica que construí dentro do laboratório (GPMLn e GCC). A ajuda e amizade foi fundamental para concluir esse trabalho e a palavra gratidão define meu sentimento por vocês: Naiane, Ana Luiza, Ana Letícia, Helô, Fran, Mariana, Yane, Luzia, Ana Carol, José, Leonardo, Renan, Valmir, Gustavo, Bruno, Bruna, Adriana, Carolzinha.

Ao professor Dr. Bruno José da Silva pelas sugestões e contribuições.

À doutoranda Naiara, CroMe, e a Adriana pela ajuda com as injeções e análises de CG-MS.

Ao BIOPOL, pelas análises de potencial zeta.

Ao Centro de Microscopia Eletrônica (CME) da UFPR, pela infraestrutura disponibilizada para as análises de MEV, MET e Raman.

À Universidade Federal do Paraná, aos professores e funcionários do PPGQ.

À CAPES, pela bolsa concedida.

Você nunca sabe que resultados virão de sua ação. Mas se você não fizer nada não existirão resultados.

(Mahatma Gandhi)

O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém.

(Dalai Lama)

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese, caracterização e aplicação de hidrogéis condutores obtidos pela combinação do polissacarídeo alginato (ALG) com o polímero condutor polipirrol (PPI). Os resultados desta tese foram divididos em duas partes: a síntese química e a eletroquímica. Na primeira apresentam-se os resultados da síntese química do PPI na presença do ALG. A formação do compósito PPI-ALG foi acompanhada por espectroscopia UV-Vis e a polimerização do PPI foi confirmada por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia Raman, análise termogravimétrica e microscopias eletrônica de transmissão e varredura. Os hidrogéis compósitos à base de ALG e PPI foram avaliados como fase sorvente, para a extração de contaminantes de preocupação emergente, ou seja, compostos de média a alta polaridade. Duas abordagens sintéticas foram desenvolvidas para fins de comparação. Primeiramente, a dispersão resultante da polimerização química foi usada para formação do hidrogel compósito PPI-ALG e a segunda metodologia consistiu em mergulhar o hidrogel de ALG puro em solução de pirrol para promover a formação do PPI na superfície do hidrogel de ALG (ALG@PPI). Todas as fases de sorção, ou seja, ALG puro, PPI-ALG e ALG@PPI foram eficientes na extração da cafeína, atrazina e progesterona. Porém, quanto maior o teor de PPI, melhor o desempenho de extração, no entanto, ALG puro foi capaz de extrair os compostos indicando que o polissacarídeo contribui para o processo de extração agindo não apenas como matriz, mas também como fase de extração. Outra aplicação bastante interessante de hidrogéis baseados em ALG e PPI são em sistemas de liberação controlada, porém a síntese química desses compósitos apresenta baixa eletroatividade para esse tipo de aplicação, assim a síntese eletroquímica é uma alternativa para o controle eletroquímico. Na segunda parte deste trabalho o PPI foi eletroquimicamente polimerizado no interior de hidrogéis de ALG. É mostrado que esse novo material mantém as propriedades de intumescimento dos hidrogéis e a eletroatividade, dos polímeros condutores, características indispensáveis na aplicação desses hidrogéis em sistemas de liberação eletroquímica. A liberação do azul de metileno foi avaliada com o tempo em pH constante e com aplicação de diferentes potenciais. Foi observado que o dispositivo possui controle eletroquímico, ou seja, a variação do potencial aplicado provocou mudança no perfil de liberação, possibilitando assim, a verificação de um perfil do tipo liga/desliga. A habilidade dos hidrogéis compósitos de ligar/desligar comprovou que o sistema é capaz de acionar a liberação frente a impulsos elétricos.

Palavras-chave: Hidrogéis compósitos. Polipirrol. Alginato. Fase extratora. Liberação controlada.

ABSTRACT

This work describes the synthesis, characterization and application of conductive hydrogels obtained by combining the polysaccharide alginate (ALG) with the polypyrrole conducting polymer (PPI). The results of this thesis were divided into two parts: chemical and electrochemistry synthesis. The first presented results is about the chemical synthesis of the PPI in the presence of the ALG. The formation of the PPI-ALG composite was monitored by UV-Vis and polymerization of the PPI was confirmed by infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, thermogravimetric analysis and transmission and scanning electron microscopy. The composite hydrogels based on ALG and PPI were tested as the sorbent phase, for the extraction of contaminants of emerging concern, that is, medium to high polarity compounds. Two synthetic approaches were developed for comparison purposes. First the dispersion resulting of the chemical polymerization was used to form the PPI-ALG composite hydrogel and the second methodology consisted of dip the pure ALG hydrogel into pyrrole solution to promote the formation of PPI in the surface of the ALG hydrogel (ALG@PPI). All sorption phases, ie pure ALG, PPI-ALG and ALG@PPI were efficient in extracting caffeine, atrazine and progesterone. However, the higher the PPI content, the better the extraction performance; nevertheless, pure ALG was also able to extract the compounds indicating that the polysaccharide contributes to the extraction process acting not only as a support but also as extraction phase. Another interesting application of ALG and PPI based hydrogels is in controlled release systems, however the chemical synthesis of these composites presents low electroactivity for this type of application, so the electrochemical synthesis is an alternative for the electrochemical control. In the second part of this work the PPI was electrochemically polymerized inside ALG hydrogels. It is shown that this new material maintains the odd characteristics of hydrogels and conductive polymers as swelling properties and electroactivity, respectively, which makes it an interesting and suitable for drug delivery devices. The release of methylene blue was evaluated with time at constant pH and with application of different potentials. It was observed that the device has electrochemical control, that is, the variation of the applied potential caused a change in the release profile, thus enabling the verification of an on/off type profile. The ability of composite hydrogels on/off has proven that the system is capable of triggering the release against electrical impulses.

Key-words: Composite hydrogels. Polypyrrole. Alginate. Extractive phase. Controlled drug delivery

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE ALGUNS POLÍMEROS CONDUTORES. O PA REPRESENTA A ESTRUTURA MAIS SIMPLES, ENQUANTO QUE O PPI, PANI E O PT SÃO REPRESENTAÇÕES DE POLÍMEROS HETEROCONJUGADOS.	25
FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO DAS ESTRUTURAS DO PPI DURANTE OS PROCESSOS DE OXIDAÇÃO E REDUÇÃO. A ⁻ REPRESENTA O CONTRA-ÂNION INSERIDO NA MATRIZ POLIMÉRICA DURANTE OS PROCESSOS DE OXIDAÇÃO E REDUÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DAS CARGAS.....	26
FIGURA 3 - ESQUEMA PARA OS DOIS MECANISMOS DIFERENTES POSSÍVEIS PARA POLIMERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA (a, c-g) E QUÍMICA (a, b, d-g) DO PI.	29
FIGURA 4 – ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DAS ESTRUTURAS DOS HIDROGÉIS.....	35
FIGURA 5 - VÁRIOS TIPOS DE HIDROGÉIS BASEADOS EM POLÍMERO NATURAL COMO: CELULOSE, CELULOSE BACTERIANA, ALGINATO, COLÁGENO, DNA E GELATINA. E AS DIFERENTES MANEIRAS DE RETICULAÇÃO: FÍSICA, IÔNICA, QUÍMICA, ENZIMÁTICA E FOTO RETICULAÇÃO.....	36
FIGURA 6 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ROTAS SINTÉTICAS GENERALIZADAS PARA HIDROGÉIS ELETROCONDUTORES.....	37
FIGURA 7 - ESTRUTURA QUÍMICA DAS UNIDADES REPETITIVAS DO ALGINATO: ÁCIDO α -L-GULURÔNICO (G); β -D-MANURÔNICO (M) E ALTERNADA α -L-GULURÔNICO E β -D-MANURÔNICO (GM).....	40
FIGURA 8 - ESTRUTURA DAS UNIDADES REPETITIVAS DE ALGINATO DE SÓDIO E FORMAÇÃO DO HIDROGEL POR INTERAÇÃO DOS CÁTIOS DE Ca ²⁺ ENTRE CADEIAS DE ALGINATO ADJACENTES CONFORME O MODELO “EGG BOX”.....	41
FIGURA 9 - APLICAÇÕES DE HIDROGÉIS BASEADOS EM ALGINATO EM DIFERENTES ÁREAS.	42
FIGURA 10 - ESQUEMAS DE SÍNTESE DE COMPÓSITOS DE PPI E ALG E APLICAÇÕES EM DIFERENTES ÁREAS RELATADAS NA LITERATURA.	44
FIGURA 11 – FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS CONTAMINANTES EMERGENTES ESTUDADOS NESTE TRABALHO.	46

FIGURA 12 - ETAPAS ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE ANALITOS UTILIZANDO UM DISPOSITIVO DE SPE.....	48
FIGURA 13 - ESQUEMA DO EFEITO NA CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACO NO CORPO AO USAR DIFERENTES MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO.....	49
FIGURA 14 – SÍNTESE DO PPI MOSTRANDO A INCORPORAÇÃO DE DOPANTES ANIÔNICOS E CATIÔNICOS.....	51
FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA AUTOMATIZADO USADO PARA A FORMAÇÃO DOS <i>BEADS</i>	58
FIGURA 16 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPARAÇÃO DOS DISCOS E <i>BEADS</i> DE HIDROGEL E COMO FASE EXTRATORA E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL SEGUIDO DE ANÁLISE EM CG-MS.....	62
FIGURA 17 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS E POLIMERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA DOS ELETRODOS MODIFICADOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI.	65
FIGURA 18 - ARRANJO EXPERIMENTAL PARA OS TESTES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.	68
FIGURA 19 - FLUXOGRAMA REPRESENTANDO A DIVISÃO DA SEÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	70
FIGURA 20 – ESPECTROS DE UV-VIS DA POLIMERIZAÇÃO DO PI PARA A FORMAÇÃO DO COMPÓSITO PPI-ALG. INSERTO MUDANÇA DE COLORAÇÃO DURANTE A SÍNTESE DO COMPÓSITO DE INCOLOR A PRETO.....	71
FIGURA 21 - MODELO DE FORMAÇÃO DE PARTÍCULA COLOIDAL.	72
FIGURA 22 - POTENCIAL ZETA (ζ) DAS DISPERSÕES DE ALG E COMPÓSITO PPI-ALG, NOS pHs 6,3 E 4,20 (pHs DE SÍNTESE), RESPECTIVAMENTE, DETERMINADA NO MOMENTO DA MEDIDA.....	73
FIGURA 23- IMAGEM REPRESENTATIVA OBTIDA POR MET DA DISPERSÃO APÓS A POLIMERIZAÇÃO QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG (PPI-ALG).....	75
FIGURA 24 - ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DOS POLÍMEROS PUROS PPI E ALG MOSTRADOS COMO PADRÃO DE COMPARAÇÃO PARA O COMPÓSITO PPI-ALG.	76
FIGURA 25 - ESPECTROS RAMAN DO PPI PURO E DO COMPÓSITO PPI-ALG. COMPRIMENTO DE ONDA UTILIZADO DE 632,8 nm.	77
FIGURA 26 - ESTRUTURAS DO PPI.	78

FIGURA 27 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV.	80
FIGURA 28 - ANÁLISES DE TG PARA AS AMOSTRAS DE ALG, PPI E PPI-ALG. EXPERIMENTOS REALIZADOS SOB FLUXO DE N ₂ E RAMPA DE AQUECIMENTO DE 10°C min ⁻¹ DE 25°C A 900°C.	81
FIGURA 29 - <i>BEADS</i> OBTIDOS A PARTIR DA DISPERSÃO DO COMPÓSITO E ALG PURO. RETICULADOS NA PRESENÇA DE CaCl ₂ 3 % E EM TEMPERATURA AMBIENTE (~ 20°C).	83
FIGURA 30 - ESTABILIDADE DOS <i>BEADS</i> DO COMPÓSITO PPI-ALG EM DIFERENTES MEIOS COM A MESMA FORÇA IÔNICA (0,1 mol L ⁻¹). TEMPERATURA AMBIENTE (~ 20°C). IMAGENS OBTIDAS ÁPOS 4 DIAS DE IMERSÃO DOS <i>BEADS</i>	84
FIGURA 31 - ANÁLISES DE TG PARA OS HIDROGÉIS DE ALG, PPI-ALG E ALG@PPI. EXPERIMENTOS REALIZADOS SOB FLUXO DE N ₂ E RAMPA DE AQUECIMENTO DE 10°C min ⁻¹ DE 25°C A 900°C.	85
FIGURA 32 - ESPECTROS DE FTIR-ATR DOS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI (GRÁFICO PRINCIPAL). ESPECTRO DAS BANDAS QUE INDICAM A POLIMERIZAÇÃO DO PPI NO HIDROGEL PPI-ALG (INSERTO).	87
FIGURA 33 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV PARA OS HIDROGÉIS LIOFILIZADOS.	88
FIGURA 34 - GRAU DE INTUMESCIMENTO (% m/m) DOS HIDROGÉIS EM DIFERENTES pHs: ÁGUA ULTRAPURRA E SOLUÇÕES DE HCl (pH 1,0) E NaCl (pH 6,0) 0,1 mol L ⁻¹ (n= 3).	89
FIGURA 35 – GRÁFICO DA PERDA DE ÁGUA (% COM RELAÇÃO AO PESO) DOS HIDROGÉIS DE ALG (VERMELHO), PPI-ALG (AZUL) E ALG@PPI (VERDE) EM TRÊS TEMPERATURAS DIFERENTES: 60°C (CÍRCULOS), 20°C (QUADRADOS) E 5°C (TRIÂNGULOS). INSERTO DA PERDA DE ÁGUA PARA TEMPERTAURA DE 60°C (n=3).	91
FIGURA 36 – ILUSTRAÇÃO DA FORMAÇÃO DOS <i>BEADS</i> E IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV DA SUPERFÍCIE E DO INTERIOR DOS HIDROGÉIS.	93
FIGURA 37 - CROMATOGRAMAS DE DETERMINAÇÃO DOS CONTAMINANTES EMERGENTES (0,5 mg L ⁻¹), EXTRAÍDOS COM OS <i>BEADS</i> DE HIDROGEL ALG, PPI-ALG E ALG@PPI.	96

FIGURA 38 - ÁREAS MÉDIAS DOS PICOS CROMATOGRÁFICOS (n= 2) PARA OS CONTAMINANTES EMERGENTES ATRAZINA, CAFEÍNA E PROGESTERONA, EXTRAÍDOS UTILIZANDO OS <i>BEADS</i> DE HIDROGEL ALG, PPI-ALG E ALG@PPI EM ÁGUA ULTRAPURA, SOLUÇÃO DE HCl 0,1 mol L ⁻¹ E NaCl 0,1 mol L ⁻¹ . OS ANALITOS ESTÃO DISPOSTOS EM ORDEM DECRESCENTE DE POLARIDADE.....	96
FIGURA 39 – DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO. $ABSORBÂNCIA = 0,1059 + 0,01715 \times CONCENTRAÇÃO$, $R^2 = 0,998$	100
FIGURA 40 - DADOS DO CORANTE AR UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO. $ABSORBÂNCIA = 0,0054 + 0,0195 \times CONCENTRAÇÃO$, $R^2 = 0,999$	101
FIGURA 41 - PORCENTAGEM DE LIBERAÇÃO EM FUNÇÃO DO TEMPO PELOS <i>BEADS</i> DE ALG E <i>BEADS</i> DO COMPÓSITO PPI-ALG EM pH 1,0 EM SOLUÇÃO DE HCl 0,1 mol L ⁻¹	102
FIGURA 42 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS EM DIFERENTES VELOCIDADES DE VARREDURA PARA OS ELETRODOS MODIFICADOS. ELETRÓLITO HCl 0,1 mol L ⁻¹ , JANELA DE POTENCIAL:	103
FIGURA 43 – HIDROGÉIS COMPÓSITOS EM FORMA CILÍNDRICA (FORMA DO MOLDE) COM A MALHA DE AÇO IMOBILIZADO (TAMANHO REAL). SEQUÊNCIA DE FOTOS OBTIDAS DA POLIMERIZAÇÃO DO PPI NO INTERIOR DA MATRIZ DO ALG EM FUNÇÃO DO TEMPO (min) PARA OS TRÊS ELETRODOS MODIFICADOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI. SOLUÇÃO ELETROLÍTICA: 0,25 mol DE PI EM 0,01 mol L ⁻¹ DE HNO ₃ . POTENCIAL DE 2V.....	106
FIGURA 44 – ESPECTRO DE UV-VIS DA SOLUÇÃO DE IMERSÃO HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ DOS ELETRODOS APÓS A SÍNTESE ELETROQUÍMICA.....	107
FIGURA 45 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DOS ELETRODOS DE HIDROGEL ALG E HIDROGÉIS COMPÓSITOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI, AVALIADOS ENTRE -0,7 V E 0,4 V A 2mV s ⁻¹ . ELETRÓLITO DE SUPORTE: HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ , ELETRODO DE REFERÊNCIA: Ag/AgCl/Cl ⁻ _{sat} , CONTRA ELETRODO: PLATINA. INSERTO: VOLTAMOGRAMA PPI PURO.....	108
FIGURA 46 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO ELETRODO ALG/PPI(0,1)-PPI, MOSTRANDO A ESTABILIDADE DO ELETRODO LOGO APÓS A SÍNTESE E 30	

DIAS APÓS A SÍNTESE, AVALIADOS ENTRE -0,7 V E 0,4 V A 2 mV s ⁻¹ . ELETRÓLITO DE SUPORTE: HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ , ELETRODO DE REFERÊNCIA: Ag/AgCl/Cl ⁻ _{sat} , CONTRA ELETRODO: PLATINA.	109
FIGURA 47 –PERDA DE ÁGUA (% m/m) SOB A TEMPERATURA AMBIENTE (~ 20°C) E GRAU DE INTUMESCIMENTO (% m/m) DOS HIDROGÉIS (n= 3) EM SOLUÇÃO HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹	111
FIGURA 48 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV. MAGNIFICAÇÃO: 1 KX.	113
FIGURA 49 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV DAS AMOSTRAS POLIMERIZADAS APÓS A REMOÇÃO DA MALHA DE AÇO.	114
FIGURA 50 – ILUSTRAÇÃO DO MECANISMO DE ELETROPOLIMERIZAÇÃO DO PPI.	115
FIGURA 51 - PORCENTAGEM DE AM LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO PELOS ELETRODOS MODIFICADOS ALG E COMPÓSITOS ALG-PPI E (B) ALG/PPI(0,05)-PPI (C) ALG/PPI(0,1)-PPI EM pH 2,5 EM SOLUÇÃO DE HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹	117
FIGURA 52 - PORCENTAGEM DE AM LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO. SOLUÇÃO DE HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ pH 2,5, APLICANDO POTENCIAIS DE OCP, +0,4 V E -0,7 V.	119
FIGURA 53 - ESQUEMA DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS ILUSTRADO EM POTENCIAL POSITIVO (+ 0,4 V) E POTENCIAL NEGATIVO (- 0,7 V). O CÍRCULO EM AMARELO É A REPRESENTAÇÃO DE UM DOS POROS DO ALG E O SEU GRUPO TERMINAL CARBOXILATO (EM VERMELHO). EM PRETO TEMOS AS CADEIAS DO PPI COM FORMAÇÃO DE CARGAS POSITIVAS (MAIOR QUANTIDADE) NO ESTADO OXIDADO E NEUTRO (MENOR QUANTIDADE). ...	121
FIGURA 54 – PORCENTAGEM EM FUNÇÃO DO TEMPO DE AM LIBERADA EM SOLUÇÃO DE HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ EM pH 2,5. OCP E POTENCIAL ALTERNADO EM + 0,4 V E - 0,7 V / - 0,7 V E + 0,4 V.	123
FIGURA A 1 - PERFIL CROMATOGRÁFICO DO ALGINATO DE SÓDIO 2% OBTIDO POR CROMATOGRAFIA DE EXCLUSÃO ESTÉRICA DE ALTA PERFORMANCE COM MULTIDETEÇÃO (HPSEC). IR: ÍNDICE DE REFRAÇÃO; MALLS: ESPALHAMENTO DE LUZ LASER MULTIÂNGULOS.	141

FIGURA A 2 - CURVA DE TITULAÇÃO POTENCIOMETRIA DE ALG (2 % À 25°C) COM KOH 0,1 mol L ⁻¹ . A LINHA SÓLIDA CORRESPONDE À CURVA DE AJUSTE PELO PROGRAMA BEST7.	142
FIGURA A 3 – DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO (SOLUÇÃO HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹).	143
FIGURA A 4 - DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO. (SOLUÇÃO NaOH 1 mol L ⁻¹).	144
FIGURA A 5 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV PARA O HIDROGEL DE ALG E HIDROGÉIS COMPÓSITOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI E ALG/PPI(0,1)-PPI.....	145
FIGURA A 6 - LIBERAÇÃO DO CORANTE ANIÔNICO AMARELO REMAZOL PARA O HIDROGEL COMPÓSITO ALG/PPI(0,1)-PPI EM SOLUÇÃO DE HNO ₃ 0,01 mol L ⁻¹ pH 2,5.	146

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS CONTAMINANTES EMERGENTES ESTUDADOS.	46
TABELA 2 - PRINCIPAIS MODOS DE VIBRAÇÃO DO PPI SEGUNDO A LITERATURA E ENCONTRADOS NESTE TRABALHO ^{20, 146–148}	78
TABELA 3 - INTERVALOS DE TEMPERATURA, ATRIBUIÇÃO DOS EVENTOS TÉRMICOS E PERDA DE MASSA OBSERVADOS NAS CURVAS TG/DTG DO ALG, PPI E PPI-ALG.	81
TABELA 4 - INTERVALOS DE TEMPERATURA, ATRIBUIÇÃO DOS EVENTOS TÉRMICOS E PERDA DE MASSA OBSERVADOS NAS CURVAS TG/DTG PARA OS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI.	86
TABELA 5 - VALORES DO GRAU DE INTUMESCIMENTO PARA OS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI EM ÁGUA ULTRAPURA, HCl E NaCl 0,1 mol L ⁻¹ APÓS 300 min.	89
TABELA 6 - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, LOG K _{ow} E pK _a , DOS ANALITOS ATRAZINA (ATZ), CAFÉINA (CAF) E PROGESTERONA (PRO).	95
TABELA 7 – RESULTADOS OBTIDOS PARA ATZ, CAF E PRO, PARA AS FASES DE SORÇÃO ALG, PPI-ALG E ALG@PPI NOS MEIOS DE ÁGUA ULTRAPURA, SOLUÇÃO DE HCl 0,1 mol L ⁻¹ E NaCl 0,1 mol L ⁻¹	97
TABELA 8 – QUANTIFICAÇÃO APROXIMADA DO AZUL DE METILENO (AM) INCORPORADO NOS HIDROGÉIS, DETERMINADA ATRAVÉS DA DIGESTÃO EM NaOH 1 mol L ⁻¹ (n=3).	116
TABELA 9 - PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DETERMINADOS POR HPSEC-MALLS DA AMOSTRA DE ALGINATO DE SÓDIO 2%, UTILIZANDO O VALOR DE dn/dc = 0,158.	141

LISTA DE ABEVIAÇÕES

ALG	- Alginato
ALG@PPI	- Polipirrol polimerizado na superfície de hidrogéis de alginato
ALG-PPI	- Polipirrol polimerizado no interior de hidrogéis de alginato, contendo monômero de pirrol no eletrólito na concentração de 0,25 mol L ⁻¹
ALG/PPI(0,05)-PPI	- Polipirrol polimerizado no interior de hidrogéis de alginato, contendo monômero de pirrol dentro do hidrogel na concentração de 0,05 mol L ⁻¹ e no eletrólito na concentração de 0,25 mol L ⁻¹
ALG/PPI(0,1)-PPI	- Polipirrol polimerizado no interior de hidrogéis de alginato, contendo monômero de pirrol dentro do hidrogel na concentração de 0,05 mol L ⁻¹ e no eletrólito na concentração de 0,25 mol L ⁻¹
AM	- Azul de metileno
AR	- Amarelo Remazol
ATR	- Reflectância Total Atenuada (<i>Attenuated Total Reflectance</i>)
ATZ	- Atrazina
BC	- Banda de condução
BV	- Banda de valência
CAF	- Cafeína
CE	- Contaminantes de preocupação emergente
dn/dc	- Incremento de índice de refração
DTG	- Derivada da curva de termogravimetria
E _g	- <i>Band gap</i>
FTIR	- Espectroscopia na Região do Infravermelho com transformada de Fourier
FTIR-ATR	- Espectroscopia na Região do Infravermelho com transformada de Fourier – Reflectância Total Atenuada
GC	- Cromatografia em Fase Gasosa (<i>Gas Chromatography</i>)
GC-MS	- Cromatografia em Fase Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
GI	- Grau de intumescimento
HPSEC	- Cromatografia de exclusão por tamanho
Log K _{ow}	- Coeficiente de partição octanol/água
MALLS	- Espalhamento de luz laser multiângulos
MET	- Microscopia Eletrônica de Transmissão

MEV	- Microscopia Eletrônica de Varredura
M_w	- Massa molar ponderal média
M_n	- Massa molar numérica média
M_w/M_n	- Grau de polidispersão
m/v	- Relação entre massa e volume
m/m	- Relação entre massa e massa
OCP	- Potencial de circuito aberto
PA	- Poliacetileno
PANI	- Polianilina
PCs	- Polímeros condutores
PI	- Pirrol
PPI	- Polipirrol
PPI-ALG	- Polipirrol polimerizado na presença do alginato
PRO	- Progesterona
PSDA	- Persulfato de amônio
PT	- Polítiofeno
RI	- Índice de refração
SPE	- Extração em Fase Sólida
TG	- Termogravimetria
VC	- Voltametria cíclica
VEGF	- Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
ζ	- Potencial zeta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	22
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	24
2.1 POLÍMEROS CONDUTORES	24
2.1.1 Polipirrol (PPI).....	27
2.2 FORMAÇÃO DE COMPÓSITOS COM POLÍMEROS CONDUTORES	31
2.2.1 Dispersões coloidais.....	31
2.2.2 Hidrogéis	35
2.3 ALGINATO (ALG).....	39
2.4 APLICAÇÕES DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS.....	45
2.4.1 Extração de contaminantes de preocupação emergente em Fase Gel	45
2.4.2 Sistemas de liberação de fármacos	49
3 OBJETIVOS	54
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
4 MATERIAIS E MÉTODOS	55
4.1 REAGENTES	55
4.2 SÍNTESE QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG.....	55
4.2.1 Caracterização da dispersão do compósito PPI-ALG.....	56
4.2.2 Caracterização do pó do compósito PPI-ALG.....	56
4.3 RETICULAÇÃO DA DISPERSÃO POLISSACARÍDICA NA AUSÊNCIA E PRESENÇA DO PPI.....	57
4.4 <i>BEADS</i> COMO FASE EXTRATORA DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM MATRIZES AQUOSAS	59
4.4.1 Caracterização dos hidrogéis compósitos com PPI polimerizado quimicamente e aplicado como fase extratora	59
4.4.2 Aplicação dos hidrogéis como fase extratora para a determinação de atrazina, cafeína e progesterona	61
4.5 <i>BEADS</i> COMO DISPOSITIVO PARA SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE AZUL DE METILENO (AM) E AMARELO REMAZOL (AR).....	63
4.6 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DO PPI NA MATRIZ DE ALG	64
4.6.1 Polimerização eletroquímica dos hidrogéis compósitos	64
4.6.2 Caracterização dos hidrogéis compósitos eletroquimicamente polimerizados	66
4.7 LIBERAÇÃO DE AZUL DE METILENO (AM) E AMARELO REMAZOL (AR) A PARTIR DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS	66

4.7.1 Sem aplicação de potencial	66
4.7.2 Com aplicação de potencial	67
4.7.3 Determinação da quantidade de corante incorporada pelo hidrogel	68
4.8 CARACTERIZAÇÃO DO ALGINATO DE SÓDIO (ALG)	68
4.9 RESUMO DO PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	69
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	71
PARTE I.....	71
5.1 SÍNTESE QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG.....	71
5.2 FORMAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS	83
5.2.1 Caracterização dos discos de hidrogel.....	85
5.3 APLICAÇÃO DOS <i>BEADS</i> DE HIDROGÉIS COMO FASES DE EXTRAÇÃO PARA DETERMINAÇÃO DE ATRAZINA, CAFEÍNA E PROGESTERONA	94
5.4 AVALIAÇÃO DOS <i>BEADS</i> COMO DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO.....	99
5.4.1 Considerações parciais – PARTE I.....	104
PARTE II	105
5.5 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DO PPI NO INTERIOR DE HIDROGEL DE ALG.....	105
5.5.1 Caracterização dos hidrogéis compósitos ALG/PPI eletroquimicamente polimerizados.....	107
5.6 HIDROGÉIS COMPÓSITOS DE PPI/ALG COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	115
5.6.1 Liberação azul de metileno (AM)	116
5.6.1.1 Liberação do AM com o tempo, sem aplicação de potencial em pH constante.....	117
5.6.1.2 Liberação do AM com aplicação de potencial	118
5.6.2 Sistema Liga/desliga	122
5.6.3 Considerações parciais – PARTE II.....	124
6 CONCLUSÃO	125
6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	126
REFERÊNCIAS.....	127
APÊNDICE 1 – CARACTERIZAÇÃO DO ALGINATO DE SÓDIO	141
APÊNDICE 2 – CURVAS ANALÍTICAS.....	143
APÊNDICE 3 – IMAGENS DE MEV DOS HIDROGÉIS ELETROQUÍMICAMENTE POLIMERIZADOS	145

APÊNDICE 4 - LIBERAÇÃO CORANTE ANIÔNICO COM APLICAÇÃO DE POTENCIAL	146
--	-----

1 INTRODUÇÃO

Hidrogéis condutores são misturas poliméricas que combinam polímeros condutores com hidrogéis altamente hidratados. Descrito pela primeira vez por Guiseppi-Elie¹ em 1995 e depois por Wallace², esses materiais poliméricos combinam as propriedades únicas de seus constituintes. Para o componente hidrogel, implica alto grau de hidratação, capacidade de intumescimento, biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo* e alta difusividade de moléculas. Para o componente polímero condutor implica em alta condutividade elétrica, propriedades redox eletroquímicas e controle eletroquímico (função liga/desliga). Ambos os constituintes são materiais responsivos a estímulos tais como pH, temperatura, potencial elétrico entre outros e individualmente são candidatos viáveis para aplicações em sensores e atuadores. Eles compartilham em comum o elevado potencial para aplicações biológicas e biomédicas. Além disso, compartilham o fato de que os métodos e condições de síntese podem influenciar nas propriedades finais do material³.

Hidrogéis condutores pertencem à classe de materiais inteligentes multifuncionais. Como uma classe emergente, esses materiais visam o sinergismo das propriedades inerentes dos materiais precursores para dar origem a propriedades tecnologicamente relevantes para sistemas e dispositivos⁴.

Dentre os vários dispositivos para os quais os polímeros condutores e hidrogéis foram investigados destacam-se: dispositivos de próteses neurais⁵, sistemas de liberação de fármacos eletricamente estimulados⁶ e biossensores eletroquímicos implantáveis⁷. Dispositivos neurais, *stents* farmacológicos e biossensores implantáveis do sistema nervoso central e periférico se beneficiam de uma interface tecido/eletrodo compatível, de baixa impedância interfacial e eletricamente difusa^{8, 9}. Em todos os casos, estes materiais poliméricos, que são condutores, fornecem uma interface não citotóxica entre o dispositivo e o tecido vivo ou meio de cultura celular.

Diante disso o desenvolvimento de compósitos poliméricos deste tipo é investigado com bastante entusiasmo. Visto de forma otimista, o sinergismo entre os polímeros condutores e os naturais podem gerar diferentes aplicações. Dentre os polímeros condutores, o polipirrol (PPI) está dentre os que mais despertam o interesse dos pesquisadores especialmente em aplicações biológicas e biomédicas.

As razões do grande interesse nesse polímero residem na facilidade de síntese, tanto por via química quanto eletroquímica, estabilidade, baixa toxicidade e processabilidade¹⁰.

Hidrogéis preparados a partir de polímeros naturais, como os polissacarídeos, têm recebido inúmeras considerações na última década devido à sua natureza segura, biocompatibilidade, propriedades hidrofílicas e natureza biodegradável¹¹. Entre os polissacarídeos o alginato (ALG) é bem conhecido, abundante nas paredes celulares de algas marrons, sendo um copolímero aniônico linear que consiste de unidades de ácido β -1,4-D-manurônico e ácido α -1,4-L-gulurônico. O alginato pode formar hidrogéis com o uso de um agente de reticulação iônica como cálcio ou outros cátions multivalentes. Devido à essa propriedade de formar hidrogéis em condições de pH e temperatura suaves têm demonstrado uma ampla aplicabilidade como biomateriais¹².

Dessa maneira, esse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de hidrogéis compósitos derivados de PPI e ALG. A combinação desses dois polímeros se torna uma escolha interessante, principalmente para aplicações na área biológica e biomédica. Para tanto, rotas de síntese química e eletroquímica foram propostas para obtenção dos hidrogéis compósitos. Os hidrogéis obtidos pela síntese química do PPI foram aplicados no desenvolvimento de uma nova fase extratora para determinação cromatográfica de contaminantes emergentes em matrizes aquosas. Os compostos de interesse para este estudo incluem um pesticida (atrazina(ATZ)), um produto estimulante utilizado em grande escala (cafeína (CAF)) e um hormônio natural (progesterona (PRO)).

A síntese eletroquímica do PPI no interior de hidrogéis é uma metodologia consolidada principalmente para polímeros sintéticos¹³, porém é inédita para o biopolímero estudado. Os hidrogéis compósitos obtidos da síntese eletroquímica foram caracterizados e aplicados no desenvolvimento de sistemas de liberação eletroquímica. A molécula modelo utilizada para os testes de liberação foi o corante azul de metileno (AM).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 POLÍMEROS CONDUTORES

Os polímeros condutores são materiais que exibem propriedades elétricas, magnéticas e óticas de metais e semicondutores sem perder as propriedades mecânicas e processabilidade em solução associadas a macromoléculas orgânicas. A capacidade condutora desses polímeros é resultado da deslocalização eletrônica ao longo da cadeia polimérica, devido à presença de ligações simples e duplas intercaladas formando um sistema conjugado¹⁴.

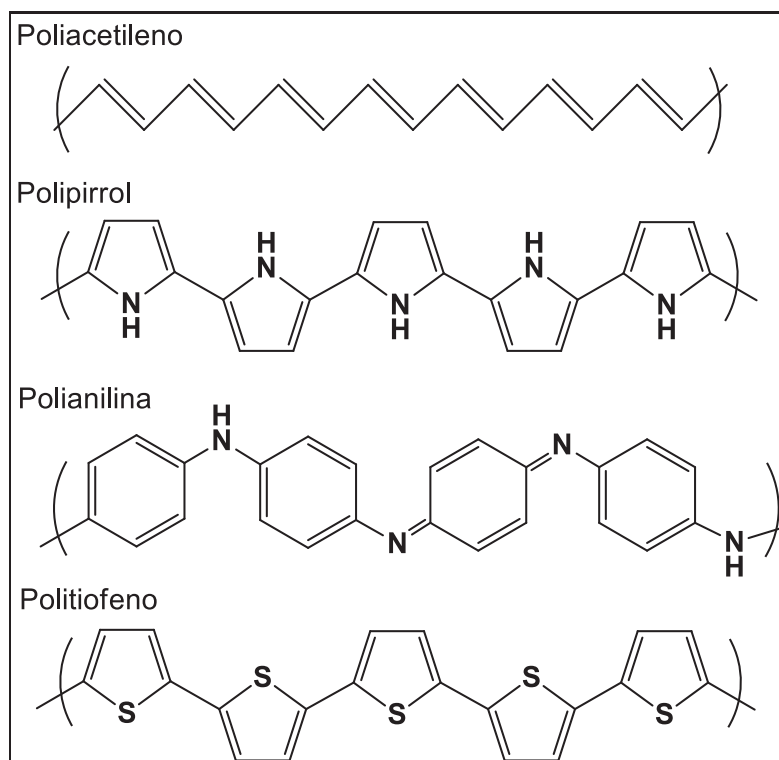
O primeiro material reconhecido como polímero condutor foi o poliacetileno (PA). Em 1977, Alan MacDiarmid, Hideki Shirakawa e Alan Heeger reportaram a síntese do PA com iodo, que apresentou um aumento na condutividade em doze ordens de grandeza e, por essa descoberta, os autores vieram a ganhar o Prêmio Nobel no ano de 2000¹⁵. Porém, o PA possui limitações nas aplicações tecnológicas devido à sua alta instabilidade ao ar e dificuldade no processamento¹⁶.

Novos estudos levaram à descoberta de outros polímeros condutores, como o polipirrol (PPI), a polianilina (PANI), o poli(3,4- etilenodioxitiofeno) (PEDOT) e o politiofeno (PT) que possuem boa processabilidade e estabilidade ao ar, condutividade e síntese relativamente fácil. Estes polímeros têm sido amplamente estudados o que implica em inúmeras aplicações em diferentes áreas¹⁷. Na FIGURA 1 estão apresentadas as estruturas químicas de alguns desses polímeros condutores, na qual é possível identificar a presença do sistema conjugado.

A condutividade desses polímeros podem ser explicadas pelo modelo de bandas, similar aos semicondutores. Os níveis eletrônicos ocupados de menor energia formam a banda de valência (BV) e os níveis eletrônicos vazios de maior energia, a banda de condução (BC), derivada da sobreposição dos orbitais π . O preenchimento dos orbitais na BC é o que confere aos materiais o comportamento condutor e a energia que separa as bandas é denominada energia do *band gap* (E_g), o qual determina as propriedades em grande parte dos materiais. O *band gap* para todos os polímeros condutores é maior que 1,5 eV, indicando que os materiais são isolantes¹⁸. Entretanto, ao realizar a dopagem, podem adquirir características de semicondutores e até mesmo metais. Estas propriedades eletrônicas são exibidas

sem que haja perda das propriedades mecânicas que são características das macromoléculas orgânicas.

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE ALGUNS POLÍMEROS CONDUTORES. O PA REPRESENTA A ESTRUTURA MAIS SIMPLES, ENQUANTO QUE O PPI, PANI E O PT SÃO REPRESENTAÇÕES DE POLÍMEROS HETEROCONJUGADOS.

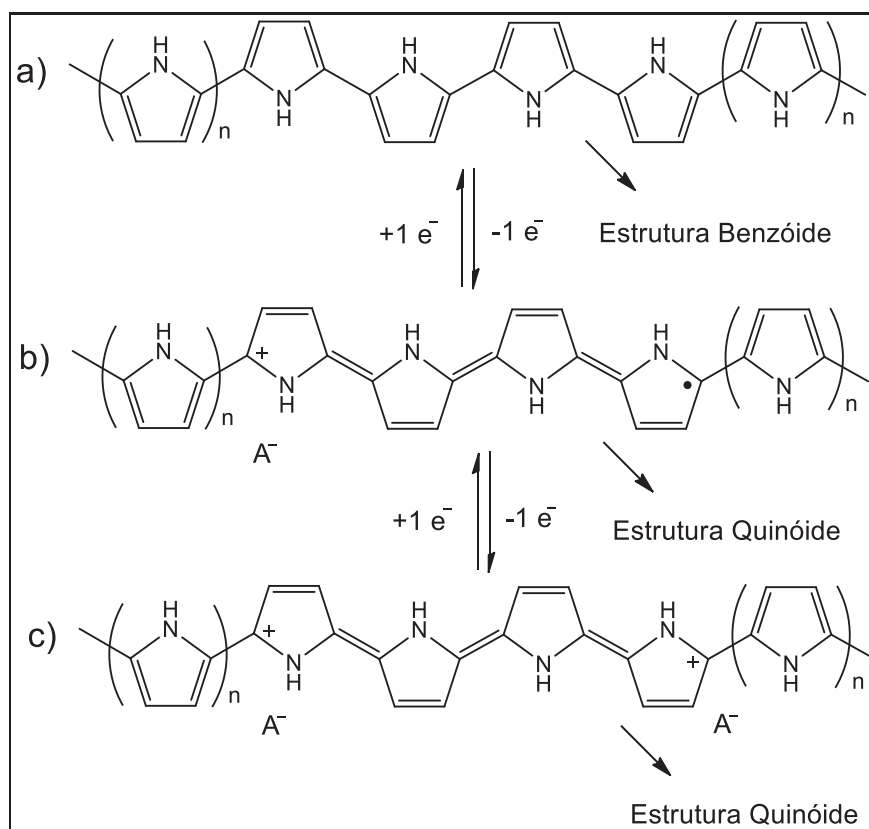


O conceito de dopagem é o que distingue os polímeros condutores, os que podem ter características de isolantes a metais dependendo do nível de dopagem. A dopagem em polímeros condutores ocorre de forma similar aos semicondutores, porém com uma distinção fundamental entre eles: a localização dos dopantes¹⁹. Nos polímeros condutores os dopantes são inseridos nos interstícios entre as cadeias poliméricas, enquanto nos semicondutores os dopantes são inseridos nas lacunas da rede cristalina do material. Para os polímeros condutores, o polímero neutro, é convertido em um complexo iônico condutor por meio da oxidação de sua cadeia polimérica (dopagem tipo p) ou redução (dopagem tipo n)²⁰.

Nos polímeros condutores, os portadores de carga responsáveis pela condutividade elétrica podem ser: pôlarons, bipôlarons ou sólitons, esse último particular para o poliacetileno. Por exemplo, o mecanismo de condução no PPI pode ser atribuído à formação das estruturas polarônicas e bipolarônicas (FIGURA 2(b, c)). Quando o polímero é oxidado, ocorre a formação de uma carga positiva sobre a

cadeia polimérica, que leva à distorção geométrica localizada sobre aproximadamente cinco anéis de pirrol (PI), sendo este estado é denominado polarônico (FIGURA 2(b)). A remoção de mais um elétron resulta em uma carga positiva sobre a cadeia polimérica que precisa ser estabilizada. Esse processo pode levar a um segundo estado polarônico. Contudo, quando a formação dessas cargas positivas estão próximas umas das outras, pode levar a formação de um estado conhecido como bipolarônico, que é energeticamente favorável devido a relaxação estrutural do polímero (FIGURA 2(c))²¹.

FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO DAS ESTRUTURAS DO PPI DURANTE OS PROCESSOS DE OXIDAÇÃO E REDUÇÃO. A- REPRESENTA O CONTRA-ÂNION INSERIDO NA MATRIZ POLIMÉRICA DURANTE OS PROCESSOS DE OXIDAÇÃO E REDUÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DAS CARGAS.



FONTE: Adaptado de referência²¹.

LEGENDA: a) Forma neutra e/ou reduzida (estrutura benzóide);
 b) Forma oxidada com a formação de um polaron;
 c) Formação de um bipolaron (estrutura quinóide).

A condutividade e eletroatividade dos polímeros condutores é dependente da presença dos portadores de carga que são defeitos positivos gerados na

estrutura polimérica. A sua permanência requer a presença de espécies de carga contrária para manter a eletroneutralidade e, por conseguinte, a estabilidade do sistema. Sendo assim, a dopagem dos polímeros condutores é essencial para garantir suas propriedades condutoras. Em semicondutores a quantidade de dopante é pequena para produzir a mobilidade necessária para o aumento de condutividade, enquanto em polímeros condutores a quantidade de dopante teoricamente deve ser muito maior de forma a proverem os contraíons necessários para o balanço de cargas, quer seja através de um caminho químico ou eletroquímico²².

Devido às propriedades elétricas semelhantes aos metais e semicondutores inorgânicos e fácil síntese, os polímeros condutores têm sido amplamente utilizados na indústria de microeletrônicos e, mais recentemente, em aplicações biomédicas. A pesquisa para aplicações na área biológica expandiu muito com a descoberta de que esses materiais são biocompatíveis²³. Dentre os polímeros condutores o PPI ganha destaque por várias razões: o monômero é relativamente barato associado à facilidade de oxidação para obtenção do PPI, a polimerização pode ocorrer segundo várias técnicas, possui boa estabilidade química e alta condutividade elétrica, biocompatibilidade, além disso possui eletroatividade em uma faixa extensa de pH²⁴.

2.1.1 Polipirrol (PPI)

Em 1979, Diaz e colaboradores²⁵ produziram o primeiro filme de PPI estável ao meio ambiente e com alta condutividade sobre eletrodo de platina pela oxidação anódica do monômero em acetonitrila. No mesmo ano, Kanazawa e colaboradores²⁶ polimerizaram o PPI em solução aquosa de ácido sulfúrico sob eletrodo de platina e obtiveram um filme conhecido como “pirrol preto” estável ao ar, insolúvel em água e em solventes orgânicos com condutividade aproximada de 10^2 S cm^{-1} . O PPI é um polímero condutor de cor preta obtida a partir da polimerização química ou eletroquímica do seu monômero PI.

Na polimerização química do PPI o material é obtido por meio do contato entre o monômero e o oxidante, como cloreto de ferro III (FeCl_3) e persulfato de amônio ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$), que deve possuir potencial de redução suficiente para oxidação do monômero. As propriedades dos filmes obtidos são dependentes do eletrólito, temperatura, tempo de polimerização e da razão molar monômero/oxidante. Porém, apresenta algumas desvantagens como:

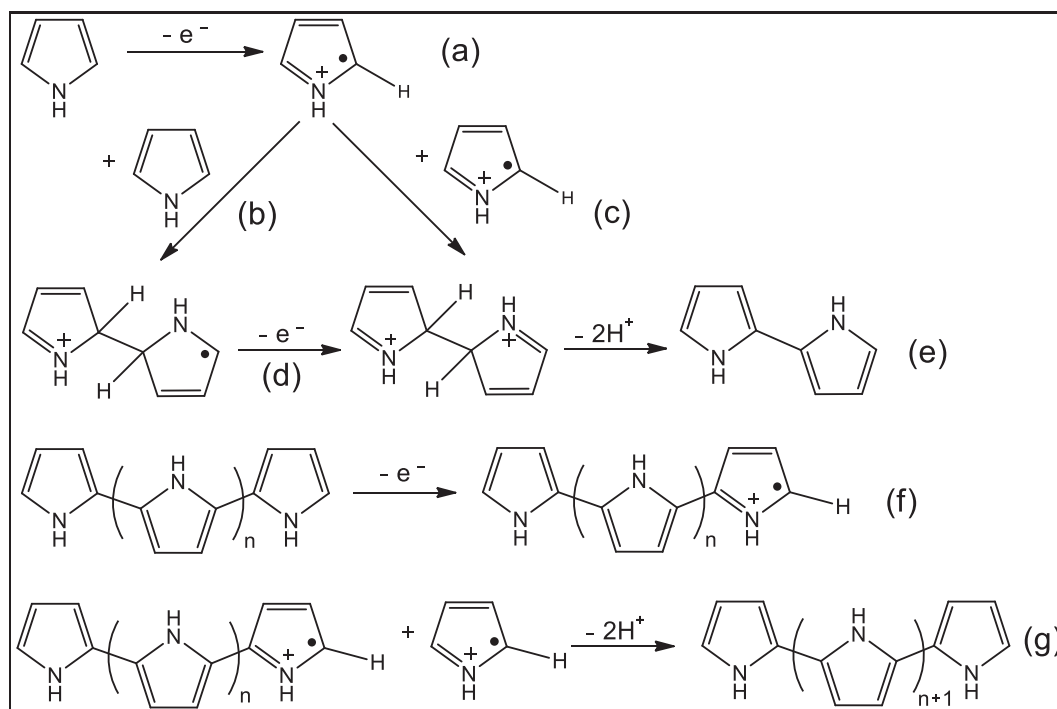
impossibilidade de controle de espessura e a estabilidade e condutividade tornam-se mais complexas para controle²⁷.

A síntese eletroquímica pode ser realizada por diversos métodos eletroquímicos, como por exemplo: potenciodinâmica (potencial variável), potenciostática (potencial constante) e voltametria cíclica. Permite o controle da espessura e dopagem do polímero e devido a simplicidade da técnica é bastante utilizada em pesquisas científicas¹⁰. O PPI eletropolimerizado apresenta propriedades mecânicas e eletrônicas altamente dependentes das condições de síntese como: potencial de eletropolimerização, densidade de corrente, tipo de substrato, assim como a natureza e concentração do eletrólito¹⁰.

O mecanismo de reação para a eletropolimerização do PPI é amplamente estudado, mas ainda não há um completo entendimento e consenso. Isso se deve à dificuldade em acompanhar o crescimento do polímero *in situ*, ou seja, na interface eletrodo/solução. Além disso, variações nas condições de síntese induz a formação de diferentes propriedades, devido às diferenças no processo de polimerização.

De acordo com o mecanismo proposto por Diaz e colaboradores²⁸, sendo o mais aceito na literatura atual para a polimerização eletroquímica do PI à PPI, consiste na oxidação do monômero na superfície do eletrodo para formar um cátion radical (FIGURA 3(a)). A formação desse radical pode ocorrer tanto nas posições $\alpha(2,5)$ ou $\beta(3,4)$ do anel pirrólico, entretanto devido à maior densidade de elétrons desemparelhados a posição α é favorecida²⁹. Em seguida, o acoplamento ocorre com a formação do dímero liberando dois prótons, sendo que os dímeros formados apresentam forte conjugação e são oxidados mais rapidamente que os monômeros (FIGURA 3 (c-g)). A reação de polimerização do PI, ocorre pela repetição dos processos de oxidação, acoplamento e desprotonação, originando oligômeros na interface eletrodo/solução. Quando a densidade de oligômeros é alta suficiente para ocorrer precipitação, eles se depositam na superfície do eletrodo, gerando a formação de sítios ativos para o crescimento do polímero. Assim, o crescimento das cadeias poliméricas continua ocorrendo nessa mesma sequência: oxidação, acoplamento, e desprotonação. No entanto, esta etapa ocorre na superfície do eletrodo, até ser obtido o polímero final²⁸.

FIGURA 3 - ESQUEMA PARA OS DOIS MECANISMOS DIFERENTES POSSÍVEIS PARA POLIMERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA (a, c-g) E QUÍMICA (a, b, d-g) DO PI.



FONTE: Adaptado de referência³⁰

LEGENDA: a) Oxidação do monômero para formar um cátion radical;
 b) O cátion radical reage com um monômero neutro (química);
 c) O cátion radical reage com outro cátion radical (eletroquímica);
 d) e e) Seguido por oxidação e desprotonação para produzir um dímero;
 f) e g) Dessa forma, sucessivamente, vão sendo formadas cadeias de oligômeros que por sua vez levam à formação do polipirrol.

Quanto ao processo de síntese química do PPI, existem algumas propostas diferentes quanto ao mecanismo de polimerização; no entanto, o mais aceito é similar à eletropolimerização. Este mecanismo foi estudado por Tan e Ghandi³⁰ que propuseram um modelo cinético para polimerização do PI em água usando $FeCl_3$ como agente oxidante. Os experimentos foram acompanhados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e mostraram que o consumo de PI ocorre por meio de uma reação rápida e homogênea com o oxidante e mais acelerada e heterogênea com os oligômeros. Na reação de iniciação, o PI é oxidado pela presença do agente oxidante (FIGURA 3(a)). Em seguida, o cátion radical PI é polimerizado por adição de um PI neutro (FIGURA 3(b)). O dímero é oxidado imediatamente e o processo é repetido. Esta é uma reação de propagação ou crescimento da cadeia. Assim, depois de gerar o oligômero, esse será

preferencialmente oxidado (FIGURA 3(d-g)). Desse modo, foi proposto um modelo cinético para a polimerização química oxidativa do PI com base em resultados experimentais, a interação ocorre entre um radical cátion e uma de cadeia de monômeros ou oligômeros. O mecanismo de polimerização química do PI proposto por Tan e Ghandi segue a sequência $a \rightarrow b \rightarrow d \rightarrow e \rightarrow f \rightarrow g$ que está ilustrada na FIGURA 3.

Independentemente do tipo de polimerização usado para obtenção do PPI, as condições de síntese tais como solvente, substrato, eletrólito, temperatura, potencial influenciarão tanto na cinética da reação quanto nas propriedades finais do material obtido.

Estudos têm comprovado que o PPI apresenta compatibilidade com muitas moléculas biológicas, tecidos e células. Wang e colaboradores³¹ comprovaram a biocompatibilidade do PPI em células do sistema nervoso avaliada *in vitro* e *in vivo*. A dispersão, obtida da síntese química do PPI (1 mol L^{-1}), foi submetida a testes de toxicidade aguda e subaguda, hemólise ou alérgenos e medidas quantitativas de viabilidade celular. Além disso, o PPI foi sintetizado eletroquimicamente em ITO, onde foram cultivadas células de gânglios da raiz dorsal de camundongos. Para os testes *in vivo* o PPI foi polimerizado eletroquimicamente na superfície interna de tubos de silicone e implantados no nervo ciático lesionado de camundongos. Os resultados *in vitro* não evidenciaram toxicidade, hemólise, alérgenos e as células apresentaram melhores resultados de proliferação e sobrevivência em meio contendo PPI, assim como a migração e a extensão de células de gânglios da raiz dorsal foi melhor na superfície revestida com PPI. Nos testes *in vivo* a regeneração do tecido nervoso no tubo de PPI-silicone foi ligeiramente melhor que a do tubo de silicone simples. Ramanaviciene e colaboradores³², também avaliaram a biocompatibilidade de partículas de PPI *in vivo*. Através da síntese química do PPI, investigaram o impacto da concentração de partículas de PPI (injeções de 1 mg kg^{-1} , 5 mg kg^{-1} e 10 mg kg^{-1}) e do tempo de tratamento em parâmetros hematológicos relacionados ao sistema imunológico e células de peritônio em camundongos. Os resultados mostraram que as partículas de PPI quimicamente preparadas não apresentaram qualquer efeito citotóxico detectável, não induziram qualquer resposta alérgica, nem afetaram baço, rim ou fígado. Além disso, nenhum efeito das partículas de PPI em parâmetros hematológicos relacionados ao sistema imune foi

observado. Nenhuma inflamação foi detectada no peritônio de camundongos após um período de seis semanas de tratamento com partículas de PPI.

Os resultados dos estudos apresentados indicam que o PPI apresenta biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo*, sendo um material bastante atrativo para aplicações em sistemas biológicos e biomédicos⁸. Encontram-se vários trabalhos na literatura onde o PPI tem sido usado em aplicações biomédicas, incluindo sondas neurais³³, próteses neurais⁹ e sistemas de liberação controlada³⁴. Em meados da década de 2000, os polímeros condutores, incluindo o PPI, também demonstraram estimular atividades celulares por meio de estímulos elétricos (condutividade de 10^{-4} a 9 S/cm), como crescimento e migração celular^{29, 33} o que levou a um interesse considerável para aplicação em engenharia de tecidos³⁶. Muitos desses trabalhos relatam a utilização do PPI em estudos relacionados em aplicações biomédicas como em: ossos, músculos, nervos, fibroblastos, queratinócitos, células cardíacas e células tronco com resposta aos impulsos elétricos^{11, 35}. Essas pesquisas indicam a importância dos polímeros condutores na engenharia de tecidos, uma vez que a regulação do comportamento celular é indispensável para a regeneração do tecido lesionado.

Existem problemas práticos na aplicação do PPI em sistemas biológicos. As principais desvantagens existentes são a hidrofobicidade, baixa solubilidade e processabilidade, bem como difícil controle das propriedades mecânicas, além disso, sua incapacidade de degradação é uma das principais limitações para sua aplicação em sistemas biológicos e na área biomédica⁸. Dessa forma a síntese de materiais com propriedades eletroativas e degradáveis é altamente desejável e ainda é um desafio.

2.2 FORMAÇÃO DE COMPÓSITOS COM POLÍMEROS CONDUTORES

2.2.1 Dispersões coloidais

Uma abordagem atraente e que vem ganhando destaque é a preparação de sistemas coloidais que objetiva minimizar as restrições à utilização dos polímeros condutores. O PPI possui cadeias poliméricas altamente conjugadas, sendo a rigidez da cadeia muitas vezes uma propriedade predominante e, como resultado disto, um caráter de agregados é típico em tais materiais. Uma alternativa para

melhorar a processabilidade do PPI, é a obtenção de dispersões coloidais obtendo-se assim polímeros dispersíveis^{36, 37}.

Para obtenção de dispersões estáveis, uma opção é o uso de estabilizadores ou agentes dispersantes contendo grupos funcionais que tenham afinidade com a superfície de PPI a fim de aumentar a barreira de energia para a agregação⁴⁰. A polimerização por dispersão de polímeros condutores envolve o uso de um solvente em que ambos (monômero e polímero estabilizante) sejam solúveis. Sem a presença do estabilizante logo no início da síntese, o polímero condutor precipita. Como mencionado antes, o solvente selecionado como meio de reação deve ser um bom solvente tanto para o monômero quanto para o polímero estabilizante, mas um solvente ruim para o polímero formado, assim ao final da síntese um balanço de forças atua para a estabilização impedindo a precipitação⁴¹.

Dois grupos de pesquisa, trabalhando independentemente um do outro relataram a primeira preparação de PPI coloidal em meio aquoso, usando polímeros disponíveis comercialmente e solúveis em água. Em 1986, Bjorklund e Liedberg⁴² obtiveram dispersão coloidal de PPI, pela oxidação do PI com cloreto férrico em solução aquosa de metilcelulose e em 1987, Armes e Vincent⁴³ relataram a preparação de micropartículas de PPI usando poli(vinilpirrolidona) (PVP) ou poli(álcool-vínilico) (PVA) como estabilizante estérico. Nos dois casos, as partículas apresentaram morfologia globular e geralmente monodispersa, sendo observado que o diâmetro das partículas foi dependente da natureza do estabilizante, concentração e massa molar do estabilizante, e que o tamanho das partículas variou na faixa de 50 - 250 nm. Além disso, foi observado que os coloides obtidos com PPI oferecem uma melhora significativa na processabilidade mantendo a eletroatividade do polímero condutor.

A obtenção de coloides poliméricos eletroativos também é possível via síntese eletroquímica. Eisazadeh e colaboradores⁴⁴ desenvolveram um método para produzir coloides de PPI através da polimerização eletroquímica. A metodologia consiste no uso de uma célula eletroquímica de fluxo contínuo com um eletrodo poroso. A polimerização foi realizada na presença de estabilizadores estéricos (poli(vinilpirrolidona) (PVP) ou poli(álcool-vínilico) (PVA) e poli(óxido de etileno) (PEO)).

Depois de formadas as partículas de PPI em dispersão uma das principais forças que mantém esses polímeros estáveis, no que diz respeito a suas interações

intercadeias, são as ligações de hidrogênio⁴⁵. Cawdery e colaboradores⁴⁶, obtiveram dispersões coloidais de PPI em diferentes meios e justificaram que a interação do PPI com os estabilizantes (PEO, PVP ou PVA) ocorre por ligações de hidrogênio. Nota-se também que os estabilizantes utilizados nos estudos citados anteriormente (metilcelulose, PVA, PVP e PEO), contêm grupos hidroxila ou amina capazes de fazer ligações de hidrogênio com o PPI.

Evidências, por isotermas de adsorção⁴⁷, demonstram que muitos polímeros sintéticos interagem melhor com PPI e fracamente com a PANI. Isso ocorre devido a interação via ligação de hidrogênio do estabilizador estérico com as partículas de PPI. Assim, para obter dispersões mais estáveis, torna-se interessante o uso de polímeros com grupos hidrofílicos. Os polissacarídeos, são polímeros naturais que apresentam tais características, são hidrofílicos, assim oferecem um grau de funcionalidade não disponível na maioria dos polímeros sintéticos. Comumente a estabilização do PPI é realizada com polímeros sintéticos e alguns relatos mencionam polímeros naturais^{48, 49}, sendo essa alternativa bastante viável devido à disponibilidade desses polímeros na natureza, sendo o amido, celulose e quitosana alguns dos polímeros naturais mais abundantes na terra⁵⁰.

Em relação ao impacto ambiental, os polissacarídeos são sustentáveis e renováveis, podendo ser extraídos das mais diversas fontes destacando-se os frutos em que são isoladas as pectinas; as algas que fornecem as agaranas e o alginato; os exsudados de plantas que fornecem a goma arábica; as sementes das quais podem ser extraídos a guar; e os tubérculos, de onde se extrai o amido. De fontes animais, se obtém a quitosana e heparina; de fungos, as glucanas; e de bactérias, a xantana, dextrana, gelanas e celulosas⁵¹. O uso de biopolímeros em relação aos polímeros sintéticos oriundos do petróleo reduz significativamente as emissões de dióxido de carbono (CO₂). Alguns destes biopolímeros são biodegradáveis e sofrem decomposição transformando-se em dióxido de carbono e água por microrganismos, sendo que grande parte dos não biodegradáveis podem ser sujeitos a compostagem. Nessa perspectiva, a preservação, a conscientização dos problemas ambientais, e a preocupação pela sustentabilidade do planeta, faz com que os polissacarídeos atraiam bastante atenção como materiais verdes e biocompatíveis. Os biopolímeros estão substituindo gradualmente os polímeros sintéticos, sendo uma vantagem econômica sobre os produtos à base de petróleo no futuro em muitas aplicações^{47, 48}.

Desse modo diferentes estratégias para a síntese de polímeros degradáveis e condutores são descritas na literatura. Lee e colaboradores⁵⁴, descreveram a síntese química do PPI e quitosana em ácido acético, sendo que o compósito formado apresentou condutividade na faixa de 10^{-3} - 10^{-7} S cm⁻¹ e propriedades antioxidantes determinadas pelo ensaio com 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH). Garner e colaboradores⁵⁵, estudaram a incorporação de heparina ao PPI para avaliar a capacidade dos materiais resultantes como substrato para crescimento de células endoteliais. Nesse estudo, a incorporação e exposição de heparina foram controladas por variação das condições da síntese. Os compósitos eletroativos heparina/polipirrol se mantiveram estáveis após a autoclavagem, com vida útil de dois anos sem perda significativa de sua eletroatividade.

Compósitos ou blendas poliméricas de PPI, na forma de dispersão, geralmente são obtidas por polimerização química em que o persulfato de amônio é o agente oxidante comumente utilizado. No entanto, na literatura são encontrados trabalhos em que compósitos de PPI e polímeros naturais são obtidos utilizando a síntese eletroquímica.

Liu e colaboradores⁵⁶, utilizaram substratos de PPI dopados com sulfato de condroitina, sintetizados eletroquimicamente e conjugados com colágeno tipo I. Durante o processo de acoplamento, o colágeno conjugado formou uma matriz fibrilar tridimensional *in situ* na interface polimérica condutora. Este estudo demonstrou que o acoplamento direto de componentes na matriz extracelular, como o colágeno, seguido de sua automontagem em matrizes tridimensionais, tem o potencial de melhorar a interface eletrodo-neural, incentivando a ligação e diferenciação de células nervosas.

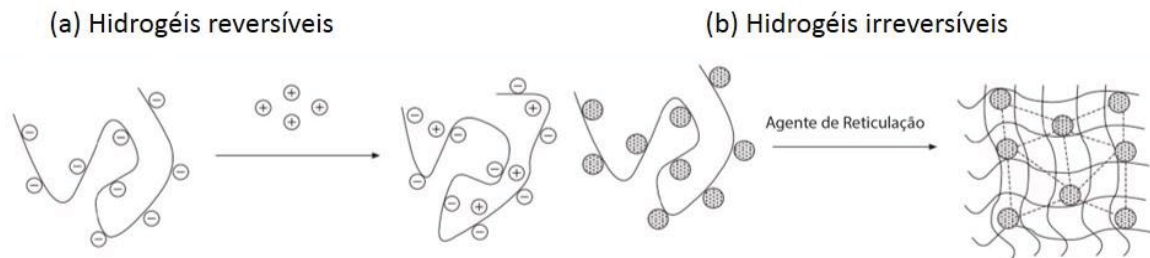
Sajesh e colaboradores⁴⁹, desenvolveram uma estrutura condutora pela incorporação da mistura polipirrol-alginato (PPI-ALG) com quitosana, usando a técnica de liofilização, e empregou este compósito como substrato para a engenharia do tecido ósseo. A mistura PPI-ALG foi obtida por síntese química oxidativa do PPI usando FeCl₃ como agente oxidante. Os resultados da viabilidade e proliferação celular confirmaram a natureza citocompatível do suporte desenvolvido. Avaliou-se a capacidade de biomineralização *in vitro* do suporte e, assim a eficácia do substrato PPI-ALG/quitosana no campo da engenharia de tecidos.

2.2.2 Hidrogéis

Hidrogéis são definidos como sistemas de dois ou mais componentes consistindo de uma rede tridimensional de cadeias de polímeros e água, que preenche os espaços entre as macromoléculas. Hidrogéis são, portanto, capazes de absorver e reter grandes quantidades de água, podendo chegar a milhares de vezes a massa do(s) polímeros(s) envolvidos(s) no sistema⁵⁷.

Para um hidrogel manter a sua estrutura tridimensional, as cadeias poliméricas são reticuladas. Nos hidrogéis reversíveis as cadeias poliméricas estão unidas por interações não-covalentes, como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas, que podem ser facilmente desfeitas com mudanças de temperatura ou pH, por exemplo (FIGURA 4(a)). Hidrogéis permanentes ou irreversíveis possuem cadeias poliméricas unidas por ligações covalentes, e que não são facilmente desfeitas com aquecimento ou adição de solventes, mas podem ser degradadas por reações químicas e quebradas sob estresse mecânico (FIGURA 4(b))⁵⁸

FIGURA 4 – ESQUEMAS REPRESENTATIVOS DAS ESTRUTURAS DOS HIDROGÉIS.



FONTE: Adaptado de referência⁵⁸

LEGENDA: a) Hidrogéis irreversíveis;

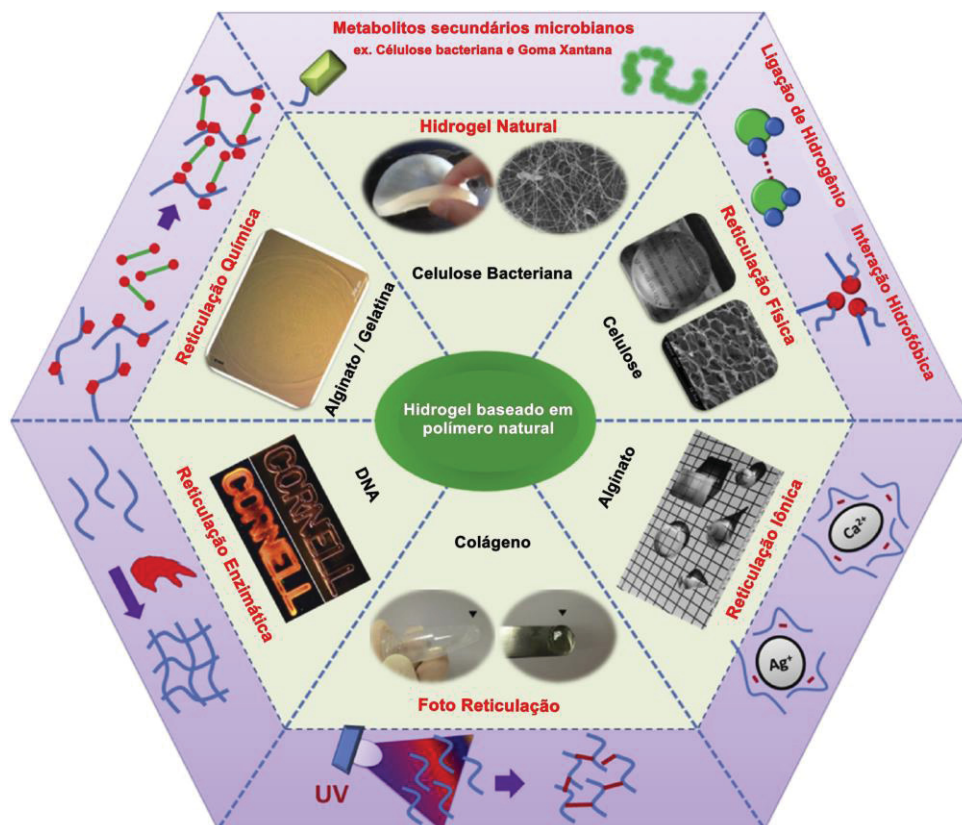
b) Hidrogéis reversíveis.

Os tipos de hidrogéis sensíveis ao ambiente são também chamados de hidrogéis "inteligentes". Muitos estímulos físicos e químicos podem ser aplicados para induzir várias respostas dos hidrogéis inteligentes. Essa denominação significa que possuem habilidade em receber, processar e transmitir um estímulo gerando um efeito útil. Podem, assim, apresentar comportamento responsivo dependendo do ambiente externo em que se encontram⁴. A rede polimérica pode intumescer frente a alguns fatores, entre eles, pH, força iônica, temperatura e radiação eletromagnética.

Esse intumescimento também é dependente da estrutura química do polímero, pois os hidrogéis que contêm grupos hidrofílicos tendem a intumescer mais do que os que contêm grupos hidrofóbicos⁵⁹. Além disso a massa molar, grau de reticulação e presença de outros compostos também irão influenciar no grau de intumescimento do polímero.

Por se assemelharem ao tecido humano mais do que qualquer classe de biomateriais sintéticos, existem numerosas aplicações para hidrogéis na área médica e farmacêutica⁶⁰. Quando preparados a partir de polímeros naturais são de interesse substancial devido ao seu alto nível de segurança e propriedades únicas, como alta biocompatibilidade, biodegradabilidade e natureza hidrofílica. Até hoje, vários tipos de hidrogéis baseados em polímeros naturais foram sintetizados, como hidrogéis à base de polissacarídeos (alginato, quitosana e celulose), hidrogéis à base de proteínas (colágeno, gelatina) e hidrogéis baseados em DNA (FIGURA 5)⁵³.

FIGURA 5 - VÁRIOS TIPOS DE HIDROGÉIS BASEADOS EM POLÍMERO NATURAL COMO: CELULOSE, CELULOSE BACTERIANA, ALGINATO, COLÁGENO, DNA E GELATINA. E AS DIFERENTES MANEIRAS DE RETICULAÇÃO: FÍSICA, IÔNICA, QUÍMICA, ENZIMÁTICA E FOTO RETICULAÇÃO.

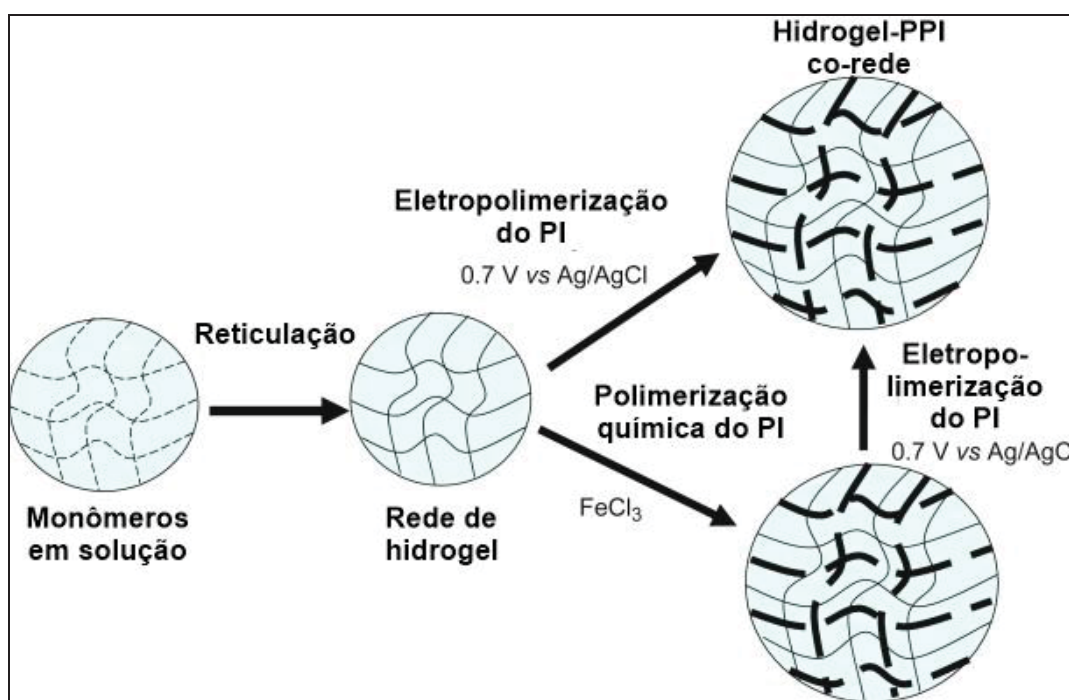


FONTE: Adaptado de referência⁶¹.

Guisseppi-Elie¹ e Wallace², nos anos 90, descreveram pela primeira vez a obtenção de hidrogéis eletrocondutores, sendo misturas poliméricas ou redes entrelaçadas que combinam polímeros condutores com hidrogéis altamente hidratados. Estes materiais poliméricos prenunciam a combinação das propriedades únicas e estáveis de seus constituintes. Para o componente hidrogel implica em um elevado grau de hidratação, capacidade de dilatação, biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo* e a elevada difusividade de moléculas pequenas. Para o componente polímero condutor, isso implica alta condutividade elétrica, óptica e propriedades eletroquímicas redox.

Na FIGURA 6 é mostrada uma ilustração esquemática das rotas sintéticas generalizadas para hidrogéis eletrocondutores. A FIGURA 6 mostra o monômero reativo, que pode ser uma combinação de ambos os precursores: hidrogel e polímero condutor. O hidrogel pode ser moldado em filme, preparado como microesferas, fibras ou aplicado a eletrodos e outros substratos eletrônicos de estado sólido. A polimerização química oxidativa não requer um substrato e pode prosseguir quanto a forma do hidrogel (fibra, filme ou microesfera) imerso em solução adequada contendo o agente oxidante (FeCl_3 ou $((\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8)$).

FIGURA 6 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ROTAS SINTÉTICAS GENERALIZADAS PARA HIDROGÉIS ELETROCONDUTORES.



FONTE: Adaptado de referência³

A polimerização eletroquímica requer o hidrogel seja imobilizado a um eletrodo metálico ou semicondutor ao qual um potencial adequado pode ser aplicado em relação a um eletrodo de referência e a corrente resultante suportada por um contra eletrodo. Em ambos os casos, o eletrólito também pode conter monômero livre adicional que pode ou não ser equilibrado com o monômero eletroativo retido no hidrogel³.

Os hidrogéis eletrocondutores inicialmente obtidos, apresentavam a limitação de não serem degradáveis. Dessa forma, Guo e colaboradores⁶², projetaram e sintetizaram o primeiro exemplo de hidrogéis biodegradáveis e condutores. Os hidrogéis foram fotopolimerizados a partir de macrômero acrilato poli(D,L-lactídeo)-poli(etilenoglicol)-poli(D,L-lactídeo) (AC-PLA-PEG-PLA-AC), metacrilato de glicidil (GMA) e dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA) para formar uma rede degradável. Foi também incluída GMA modificada com tetrâmero de anilina (AT) para introduzir a parte condutora. A razão de intumescimento destes hidrogéis, 15% a 300%, foi ajustada de acordo com o teor de AT nos hidrogéis, o grau de reticulação e o pH do meio. As condutividades dos hidrogéis variaram entre $4,69 \times 10^{-7}$ e $1,05 \times 10^{-4}$ S/cm quando o teor de AT foi aumentado de 10% para 40% em peso.

Na literatura é possível encontrar alguns relatos de síntese de hidrogéis de polissacarídeos e PPI. Bueno e colaboradores⁴⁸ eletrodepositaram o PPI em hidrogéis de xantana, resultando em uma matriz eletroativa onde foram avaliadas a adesão e proliferação de fibroblastos na presença e ausência de campos magnéticos externos. A proliferação foi mais pronunciada no material híbrido devido à superfície mais rugosa e hidrofóbica, demonstrando que a matriz de polímero natural e polímero condutor combinada com um campo magnético externo oferece novas estratégias para proliferação celular. Outro relato da síntese de hidrogéis de polissacarídeos e polímero condutor foi descrito por Lopes e colaboradores⁶³ que apresentaram pela primeira vez, a síntese química de hidrogéis eletroativos de pectina cítrica e PPI, os compósitos obtidos combinam as propriedades eletroquímicas de PPI com o comportamento de intumescimento de hidrogéis de pectina. Pectina de baixo e alto grau de metoxilação foram obtidas por um processo simples de diálise. As propriedades dos hidrogéis dependem das propriedades da pectina, enquanto as propriedades inerentes ao PPI não foram drasticamente afetadas pela natureza da matriz polimérica.

Considerando o que foi abordado, é possível perceber que a combinação do PPI com hidrogéis naturais pode resultar em materiais com características diferenciadas e com potencial para inúmeras aplicações. Nessa perspectiva, o alginato de sódio é um polissacarídeo, biodegradável, biocompatível, espessante e gelificante apresenta propriedades notáveis que o torna ideal para formação de dispersões e hidrogéis eletroativos com o PPI, o que potencializa a aplicação desse novo material em diferentes áreas.

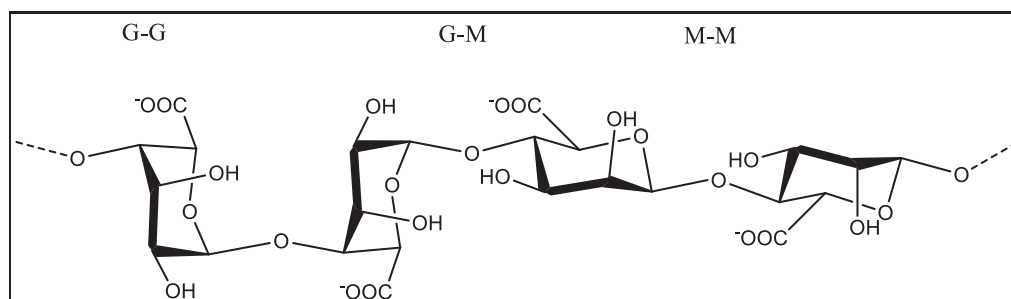
2.3 Alginato (ALG)

Hidrogéis baseados em polímeros naturais como os polissacarídeos, funcionam como uma estrutura porosa com um grande conteúdo de água, proporcionando uma nova 'estrutura' para monômeros de polímeros condutores. Sob certas condições, os monômeros interagem e então se ligam às cadeias poliméricas dos hidrogéis. Estes hidrogéis dotados de alta condutividade elétrica, propriedades redox eletroquímicas e propriedades eletromecânicas; consequentemente, formam um hidrogel inteligente. Assim, eles são considerados bons candidatos para alguns usos potenciais, que incluem biocondutores, biossensores, sistemas de liberação de fármacos eletroestimulados, bem como engenharia de neurônios, músculos e pele⁶¹.

Entre os polissacarídeos passíveis de serem utilizados na formação de compósitos com o PPI, destaca-se o alginato de sódio (ALG), um biopolímero e polieletrólito altamente biocompatível, de baixa toxicidade e altamente biodegradável¹².

O ALG é um polissacarídeo aniônico de cadeia linear constituído por unidades dos ácidos β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico, unidas entre si por ligações 1→4 glicosídicas, na maioria das vezes encontrados na forma de sal de cálcio, sódio ou potássio ^{61, 62}. A molécula de ALG pode ser constituída por blocos homopoliméricos (MMMM ou GGGG) ou por blocos heteropoliméricos (GMGM) (FIGURA 7), sendo que a quantidade e distribuição sequencial ao longo da cadeia do polímero, dependem da origem do ALG⁶⁶.

FIGURA 7 - ESTRUTURA QUÍMICA DAS UNIDADES REPETITIVAS DO ALGINATO: ÁCIDO α -L-GULURÔNICO (G); β -D-MANURÔNICO (M) E ALTERNADA α -L-GULURÔNICO E β -D-MANURÔNICO (GM).

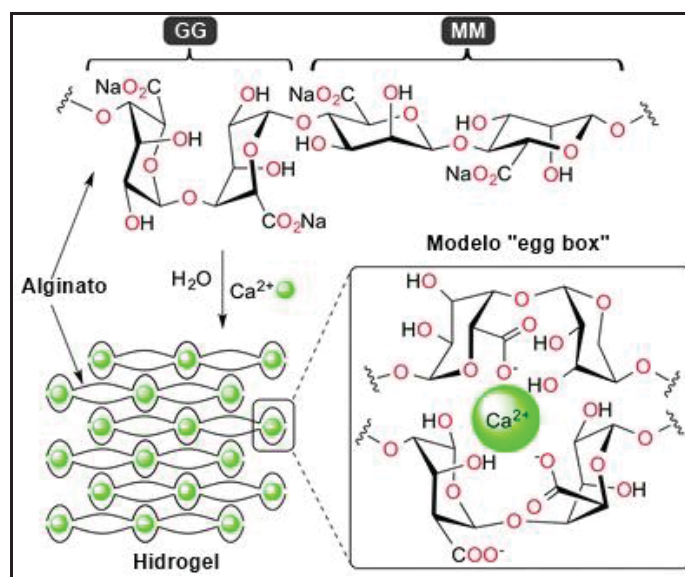


FONTE: Adaptado de referência⁶⁷.

As algas marrons pertencentes à classe *Phaeophyceae* e são a principal fonte de obtenção do alginato. O alginato age como componente estrutural na parede celular e matriz intercelulares, compreendendo cerca de 40% da matéria seca destes organismos. O ALG é obtido principalmente de três espécies: *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea* e *Aschophyllum nodosum*. Outra fonte de obtenção de ALG são as bactérias das espécies *Pseudomonas* e *Azotobacter vinelandii*, como uma mucilagem extracelular (polissacarídeo capsular) e difere do ácido algínico presente nas algas apenas por ser mais acetilado^{61, 65}.

O ácido manurônico forma as ligações $\beta(1\rightarrow4)$ e, portanto, os segmentos de ácido manurônico exibem uma conformação linear e flexível. No entanto, em contraste, o ácido gulurônico dá origem a ligações $\alpha(1\rightarrow4)$, que consequentemente inicia um impedimento estérico na vizinhança de grupos carboxila. O ALG pode formar hidrogéis através do uso de um agente de reticulação iônica como cálcio ou outros cátions multivalentes entre o grupo carboxilato localizado na estrutura de ALG. Assim, cadeias ricas em blocos de ácido gulurônico propiciam a formação de uma estrutura curvada que forma cavidades negativas, o que facilita o alojamento de cátions metálicos, tais como Ca^{2+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , ou cátions trivalentes (por exemplo Al^{3+})⁶⁶. O modelo “egg box” é o mais aceito para ilustrar (FIGURA 8) a interação Ca^{2+} -gulurônico, porque proporciona uma imagem simples da interação de um Ca^{2+} com unidades G em duas cadeias de ALG⁶⁵.

FIGURA 8 - ESTRUTURA DAS UNIDADES REPETITIVAS DE ALGINATO DE SÓDIO E FORMAÇÃO DO HIDROGEL POR INTERAÇÃO DOS CÁTIONS DE Ca^{2+} ENTRE CADEIAS DE ALGINATO ADJACENTES CONFORME O MODELO "EGG BOX".



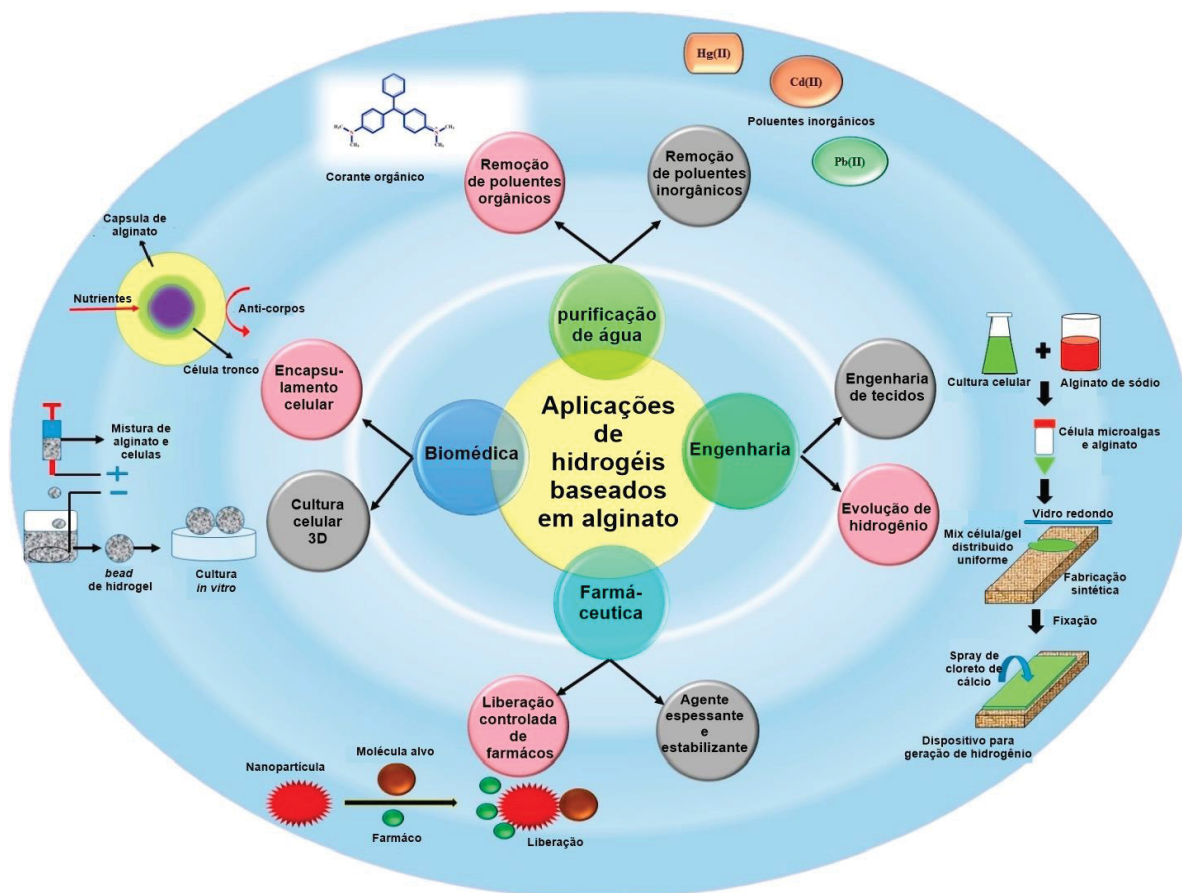
FONTE: Adaptado de referência⁶⁹.

As propriedades do gel formado da interação entre o ALG e cátions multivalentes dependem largamente das características do polímero e do método de preparação.

Devido às suas propriedades únicas de gelificar e espessar soluções e também de atuar como suporte de imobilização, o ALG tem sido largamente utilizado na fabricação de moldes em odontologia, próteses, purificação de água e na indústria alimentícia e farmacêutica (FIGURA 9)⁵⁸. Além dessas aplicações os hidrogéis de ALG tem chamado a atenção de pesquisadores devido ao seu potencial para aplicação em biomateriais por ser um material ecológico, biodegradável e econômico⁷⁰.

Hidrogéis de ALG têm sido utilizados como sistema de liberação de fármacos. A rede porosa de hidrogéis se torna compatível para a incorporação de vários tipos de fármacos na sua matriz tridimensional¹². Dessa forma, são amplamente utilizados na engenharia de tecidos, especialmente quando se trata do ambiente celular e sua similaridade morfológica com a matriz extracelular dos tecidos de origem⁷¹.

FIGURA 9 - APLICAÇÕES DE HIDROGÉIS BASEADOS EM ALGINATO EM DIFERENTES ÁREAS.



FONTE: Adaptado de referência⁷⁰.

Poucos relatos da formação de compósitos entre o PPI e o ALG são descritos na literatura, o que mostra que a formação de hidrogéis baseados em ALG e PPI merece atenção para melhor entendimento dos mecanismos de interação entre os dois polímeros.

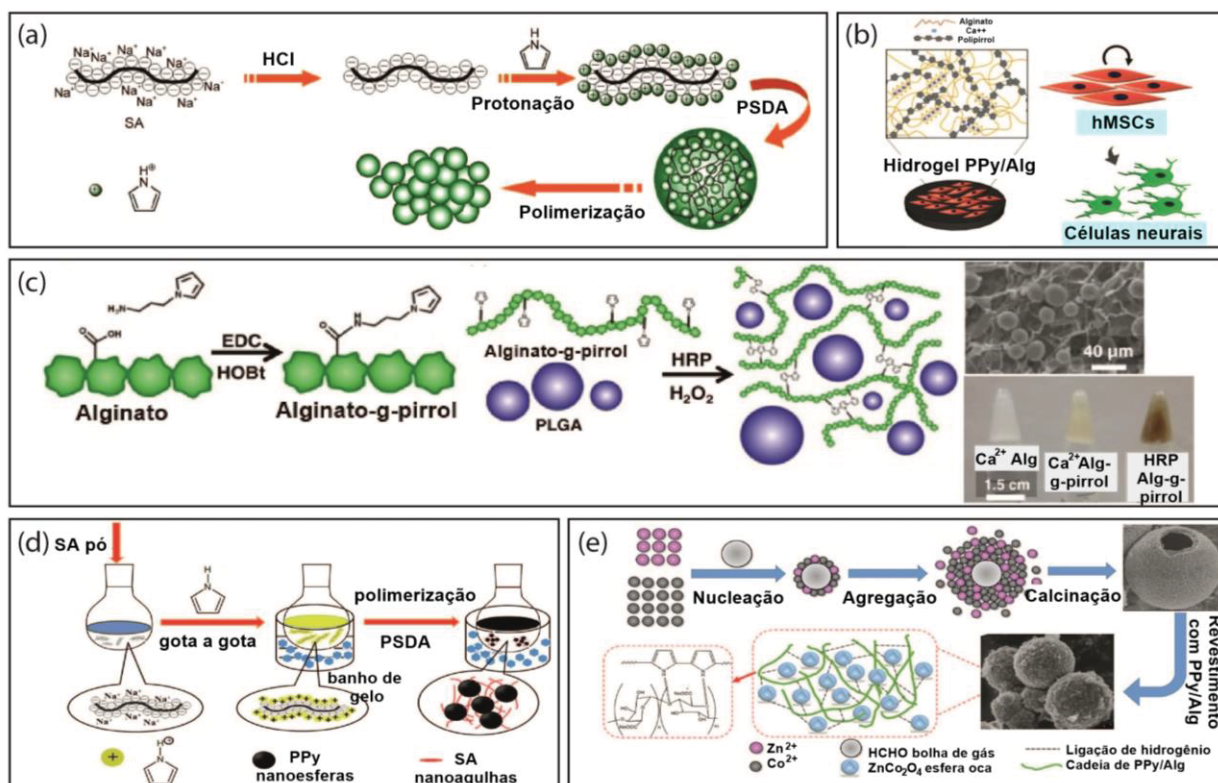
Basavaraja e colaboradores⁷² sintetizaram quimicamente, em meio ácido (HCl) usando PSDA como agente oxidante, filmes de polipirrol-alginato (PPI-ALG) utilizando diferentes porcentagens em peso de ALG (10-50 % (m/m)). A presença do ALG provoca mudança na estrutura, morfologia, cristalinidade e no comportamento térmico dos compósitos de polímeros PPI-ALG. A condutividade elétrica aumentou com o aumento da porcentagem em peso de ALG, devido a uma maior mobilidade dos portadores de carga. Basavaraja mostrou que o ALG pode ser usado como estabilizador para síntese de polímeros condutores e obtenção de compósitos condutores através de síntese simples e que pode ser aplicada no desenvolvimento de materiais biocompósitos.

Compósitos obtidos a partir de PPI e ALG têm sido aplicados na construção de biossensores amperométricos para detecção de catecol⁷³, algas *Chorella vulgaris*⁷⁴ e glicose^{75–77}. Nanocompósitos de PPI/ALG também são promissores candidatos para aplicação em capacitores de alta performance. Três trabalhos distintos são encontrados na literatura onde Sahoo⁷⁸, Ma⁷⁹ (FIGURA 10(a)) e Huang⁸⁰, através da síntese química, preparam nanocompósitos de PPI/ALG. Os nanocompósitos foram investigados como material para supercapacitores e os valores de capacitância específica máxima encontrados foram bastante similares, 249, 284 e 347 F g⁻¹, respectivamente, indicando a reprodutibilidade do sistema.

Hidrogéis de PPI/ALG também foram avaliados por Yang e colaboradores⁸¹ (FIGURA 10(b)), como substrato para crescimento celular revelando grande adesão e proliferação de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana. A implantação subcutânea dos hidrogéis durante oito semanas induziu a reações imunes moderadas. Em outro trabalho, Devolder e colaboradores⁸² (FIGURA 10(c)) prepararam hidrogéis de ALG ligados covalentemente aos grupos pirrol (alginato-g-pirrol), seguido da polimerização com peroxidase de rábano (HRP) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Os hidrogéis sintetizados foram encapsulados com micropartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) carregado com proteína de Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF). O sistema de hidrogel resultante liberou a proteína VEGF de uma forma mais sustentada. Finalmente, implantações do hidrogel em membrana corioalantóica de embrião de galinhas resultou na formação de vasos sanguíneos em maiores densidades e com maiores diâmetros, em comparação condições de controle.

Estruturas core/shell^{80, 81} também foram obtidas através da polimerização *in situ* do PI em solução aquosa de ALG (FIGURA 10(d, e)). O compósito PPI/ALG apresentou valores de condutividade elétrica e resistência mecânica semelhantes ao PPI puro.

FIGURA 10 - ESQUEMAS DE SÍNTESE DE COMPOSTOS DE PPI E ALG E APLICAÇÕES EM DIFERENTES ÁREAS RELATADAS NA LITERATURA.



FONTE: Adaptado de referência^{79,81-84}.

Sistemas de PPI e ALG sintetizados na presença de outros polissacarídeos também são encontrados na literatura. Sajesh e colaboradores⁴⁹ sintetizaram quimicamente compostos de ALG e PPI e misturaram com quitosana (PPI-ALG/quitosana) e avaliaram sua aplicação como substrato para engenharia de tecido ósseo. Luo e colaboradores⁸⁵, prepararam hidrogel de rede dupla de agarose/alginate incorporando nanopartículas de PPI, como sistema de liberação responsivo à luz do infravermelho próximo (NIR). Este hidrogel exibiu comportamentos de liberação de acordo com a troca do laser mantendo sua morfologia e resistência mecânica.

A revisão apresentada mostra as potencialidades dos hidrogéis e compostos de PPI e ALG no desenvolvimento de materiais com propriedades diferenciadas, combinando as características específicas de cada um, proporcionando enorme potencialidade em diferentes aplicações. Por isso, hidrogéis compostos baseados em PPI e ALG foram sintetizados neste trabalho via rota química e eletroquímica, visando aplicação como sistemas de adsorção de contaminantes de interesse emergente em matrizes aquosas e como sistemas de

liberação de moléculas modelo em pH constante e com aplicação de potencial. A seguir, uma descrição mais detalhada será considerada sobre essas duas diferentes aplicações.

2.4 APLICAÇÕES DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS

2.4.1 Extração de contaminantes de preocupação emergente em Fase Gel

Nas últimas décadas, a existência de contaminantes de preocupação emergente (CE) no meio aquático tornou-se uma questão mundial. Esses CE incluem produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais, produtos químicos de desregulação endócrina, compostos perfluorados, etc. Eles estão comumente presentes em concentrações de mg L^{-1} à ng L^{-1} em águas residuais, águas superficiais, águas subterrâneas e água potável, representando grandes riscos para a saúde humana e ecossistemas naturais devido às suas toxicidades de curto e longo prazo^{86–88}.

A atrazina e a progesterona, estão inseridos na classe de compostos desreguladores endócrinos, por causarem malefícios ao sistema endócrino de humanos e outros animais; podendo alterar a função de um órgão endócrino ou alterar o metabolismo de um hormônio de um órgão endócrino. A cafeína não é prejudicial, mas indica a presença de contaminantes em águas superficiais e esse é o fato alarmante, pois mostra que o tratamento está sendo ineficiente^{86, 87}.

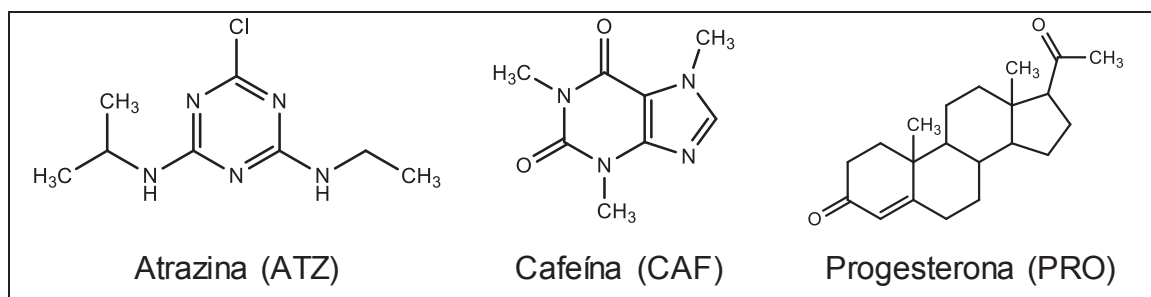
A atrazina (2-cloro-4-etilamina-6-isopropilamina-1,3,5-triazina) (FIGURA 11), um composto polar fracamente básico, é um herbicida membro da classe triazina e amplamente utilizada em plantações de milho e cana-de-açúcar no controle de ervas daninhas⁹¹. Como resultado do uso generalizado a longo prazo e da alta mobilidade, persistência e solubilidade em água, a atrazina é detectada no solo e em águas superficiais e subterrâneas^{89, 90}.

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) (FIGURA 11) é o alcaloide natural mais consumido no mundo, através de chás, café ou de medicamentos que contém cafeína em sua composição. Pode causar efeitos adversos, podendo tanto contribuir para a saúde, através da ativação do sistema nervoso central, sistema respiratório e muscular cardíaco como trazer malefícios, como náuseas, dores de cabeça e ansiedade^{91, 92}. A presença de cafeína em águas residuais, superficiais e

subterrâneas, pode ser um marcador antropogênico de águas contaminadas, pois é extremamente solúvel em água e permanece nos corpos aquáticos, mesmo após tratamento⁹⁰.

A progesterona (4-pregнено-3,20-diona) (FIGURA 11) é um hormônio esteroide natural da família dos progestogênios de caráter fortemente básico, responsável por regular o ciclo feminino⁹⁶. A progesterona é utilizada como um precursor de diversos anticoncepcionais desse modo, é esperado que esta seja excretada pela urina e, conseqüentemente esteja presente em efluentes de esgoto doméstico e águas residuais, uma vez que as estações de tratamento de esgoto, a princípio, não são projetadas para a remoção desse micropoluente orgânico⁹⁷.

FIGURA 11 – FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS CONTAMINANTES EMERGENTES ESTUDADOS NESTE TRABALHO.



A TABELA 1 traz algumas informações físico-químicas dos compostos atrazina, cafeína e progesterona que são os compostos de interesse deste trabalho.

TABELA 1 - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS CONTAMINANTES EMERGENTES ESTUDADOS.

Padrões analíticos	ATZ	CAF	PRO
MM (g mol ⁻¹)	215	194	314
PE (°C)	205	178	496
Pressão de vapor (mm Hg a 25 °C)	2,89x10 ⁻⁷	9,00x10 ⁻⁷	3,59 x10 ⁻⁴
pK _a	1,6	10,00	18,92
log K _{ow}	2,61	0,07	3,87
Densidade (g cm ⁻³)	1,19	1,23	1,17
Solubilidade em água (g L ⁻¹ a 25 °C)	33 x10 ⁻³	2,0 x10 ⁻³	15 x10 ⁻³

FONTE: referência⁹⁸

Sendo MM – massa molar; K_{ow} – constante de partição octanol/água; pK_a – logaritmo negativo da constante de acidez; ATZ – atrazina; CAF – cafeína; PRO – progesterona.

Tendo em vista a problemática ambiental e de saúde pública ocasionada pelos contaminantes emergentes em matrizes aquosas há um crescente interesse no estudo e desenvolvimento de dispositivos de extração. Promovendo o avanço de técnicas analíticas com sensibilidade e reprodutibilidade, na determinação destes analitos no meio ambiente.

Os polímeros condutores são alternativas aos sorventes hidrofóbicos comercialmente disponíveis que, apesar de suas áreas superficiais específicas altas, têm fracas interações e retenções na extração de compostos polares. Devido à sua multifuncionalidade, facilidade de síntese e estabilidade, estes têm atraído bastante atenção, sendo sorventes eficientes para a preparação de amostras por diferentes mecanismos de adsorção, tais como: interação hidrofóbica, ácido-base, π - π , interação de grupos funcionais polares, troca iônica, ligação de hidrogênio e eletronegatividade^{25, 96}.

Dentro deste contexto, o PPI por meio de diferentes mecanismos tem demonstrado eficiência de extração para diferentes compostos. Entre eles pode-se citar hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), fenóis, pesticidas, cafeína, devido aos vários grupos funcionais, incluindo interações π - π ¹⁰⁰, interações polares¹⁰¹, troca aniônica¹⁰² e ligações de hidrogênio¹⁰³. Além disso, o PPI tem mostrado seletividade de extração diferente para compostos ácidos e básicos, devido às suas propriedades ácido-base. A extração direta de espécies carregadas sem a necessidade de derivatização ou empregando agentes complexantes pode ser considerada como a principal vantagem da utilização de um polímero condutor como sorvente²⁷.

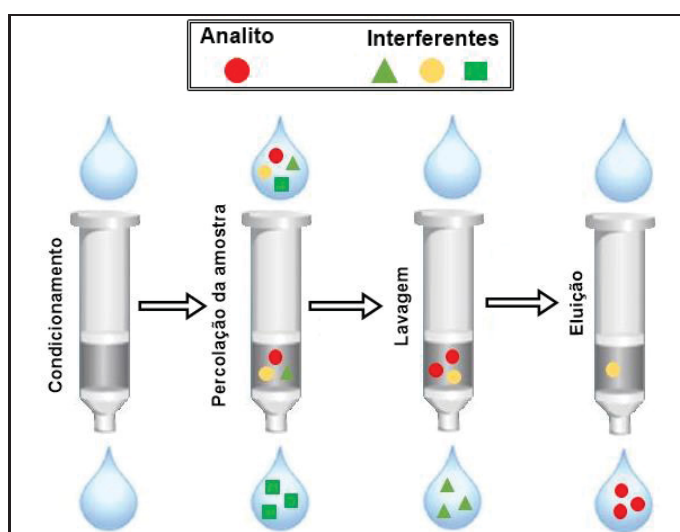
Na busca por sorventes mais seletivos, com alta capacidade de sorção e de baixo custo, os hidrogéis tem chamado atenção em relação às suas potencialidades de aplicação como fase extratora. A presença de diversos sítios hidrofílicos, como –OH, –COOH, –SO₃H e –NH₂ ligados à cadeia polimérica do hidrogel, permite a extração de compostos e maior polaridade de matrizes aquosas⁹⁹.

Apesar das várias características atrativas do hidrogel, como biocompatibilidade e capacidade de resposta sensível a estímulos externos, o seu uso no desenvolvimento de novas fases extratoras é algo que teve início apenas na última década e ainda é pouco explorado¹⁰⁴. Podemos destacar o trabalho de Castilhos e colaboradores¹⁰⁵, que desenvolveram um novo hidrogel de alginato de sódio/zeína, apoiado em fibra de polipropileno (PP), utilizado para a microextração

em fase sólida de compostos de alta e média polaridade. A incorporação do hidrogel alginato/zeína na superfície da fibra PP resultou em uma fase de sorção eficiente para a extração de compostos com diferentes polaridades em amostras aquosas, uma vez que o hidrogel desempenha um papel importante na eficiência e seletividade da extração.

Dentre as metodologias de extração baseadas em sorção, a extração em fase sólida (*Solid-Phase Extraction*, SPE) tem sido amplamente utilizada na purificação e pré-concentração de uma grande variedade de analitos e espécies químicas de amostras ambientais e biológicas²⁷. Desse modo, o processo de extração empregando hidrogéis como fases extratoras, pode ser compreendido como uma derivação do SPE, que consiste no condicionamento da fase sorvente, percolação da amostra, remoção dos interferentes e eluição dos analitos¹⁰⁶ (FIGURA 12).

FIGURA 12 - ETAPAS ENVOLVIDAS NO PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE ANALITOS UTILIZANDO UM DISPOSITIVO DE SPE.



FONTE: Adaptado de referência¹⁰⁶.

O trabalho presente na literatura que mais se aproxima do que é proposto nesta tese foi descrito por Bunkoed e colaboradores¹⁰⁷, que prepararam um novo sorvente constituído por nanopartículas de magnetita revestidas com PPI incorporadas em *beads* (hidrogéis obtidos na forma de esferas pelo gotejamento em solução contendo o agente reticulante) de alginato (PPI/Fe₃O₄/alginato) para a extração e pré-concentração de compostos desreguladores endócrinos de amostras

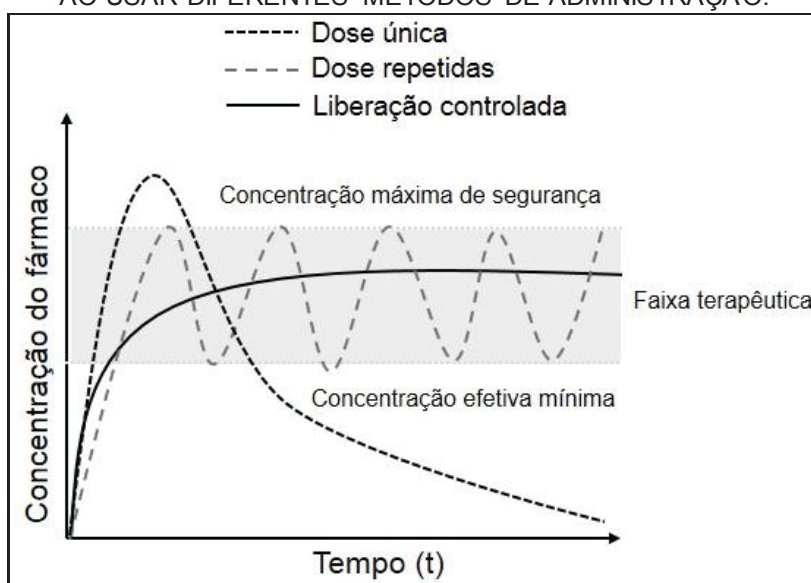
de água. O PPI não só melhorou a capacidade de adsorção do compósito final, mas também a estabilidade e dispersibilidade em solução aquosa.

Com o objetivo de valer-se das potencialidades dos hidrogéis e dos polímeros condutores, neste trabalho foi desenvolvida e proposta a utilização de hidrogéis condutores como fases sorventes de contaminantes emergentes em matrizes aquosas.

2.4.2 Sistemas de liberação de fármacos

Os sistemas convencionais de administração de medicamentos tais como: comprimidos, capsulas, pílulas, cremes, pomadas são conhecidos por promoverem uma pronta liberação do princípio ativo. Estes são comumente prescritos e dominam o mercado farmacêutico. Entretanto, é necessário recorrer a esse tipo de liberação várias vezes ao dia para alcançar e manter a concentração do fármaco no nível de eficiência terapêutica necessária para o tratamento¹⁰⁸, o que resulta em uma significativa flutuação dos níveis do fármaco no organismo, como pode ser observado na FIGURA 13¹⁰⁹.

FIGURA 13 - ESQUEMA DO EFEITO NA CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACO NO CORPO AO USAR DIFERENTES MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO.



FONTE: Adaptado de referência¹¹⁰

Várias pesquisas têm sido desenvolvidas resultando em novas técnicas de liberação de fármacos que revolucionam e promovem grandes benefícios

terapêuticos. Por meio dessas técnicas é possível controlar a velocidade de liberação dos fármacos, mantendo a concentração no nível farmacêutico, e/ou liberando o fármaco em uma localização exata¹⁰⁸.

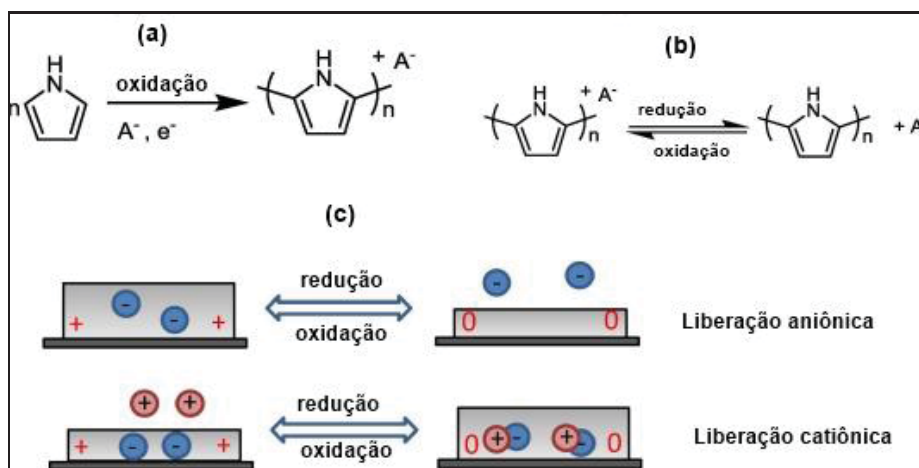
A liberação de fármacos de maneira controlada em períodos de longo prazo tem sido reconhecida como uma das mais promissoras tecnologias biomédicas para o tratamento de certos tipos de doenças. Condições médicas como câncer, diabetes e dor crônica requerem medicamentos que devem ser dosados intermitentemente sob demanda e por um longo período de tempo¹¹¹.

O uso de um sinal elétrico é considerado como uma maneira atraente quando a liberação do fármaco é solicitada. A abordagem é simples, segura e barata e tem uma ampla gama de possibilidades para acionar a liberação. Através do potencial aplicado, densidade de corrente, usando condições contínuas ou pulsadas, polarização em potencial negativo ou positivo, ciclos curtos ou longos, permitem de maneira única a liberação de medicamentos. Juntamente com os avanços da nanotecnologia, possibilitam a realização de sistemas elétricos e circuitos miniaturizados em bases quase padronizadas, tornando muito atraente a liberação acionada eletricamente de fármacos.

Polímeros condutores têm sido amplamente utilizados para aplicações biomédicas e foram também avaliados na liberação de fármacos^{109, 110}. Duas propriedades tornam os polímeros condutores promissores em sistemas de liberação de fármacos: a característica de músculo artificial e a carga elétrica obtida ao longo da cadeia do polímero condutor. Sua propriedade de músculo artificial, mudança de volume que o polímero condutor sofre junto com a alteração do seu estado de oxidação, causado principalmente pela movimentação iônica e de solvente. Este movimento provoca a abertura e fechamento de poros existentes na cadeia polimérica, permitindo desta forma de maneira controlada a difusão de espécies que estão no interior dos filmes para o eletrólito em questão^{111,112}. Outra forma de liberação controlada está no processo de troca iônica que é realizada em sistemas redox sólidos, ou seja, a criação de cargas elétricas ao longo da matriz sólida (devido às reações de redução e oxidação) faz com que espécies intercaladas de mesma carga sejam expelidas^{116,117}. Desta forma, o princípio básico da liberação controlada está na inclusão da espécie de interesse ao longo da formação do polímero condutor, onde através de uma perturbação eletroquímica, permite-se que esta espécie seja liberada.

Estruturas baseadas em PPI têm sido matrizes de liberação de fármacos mais amplamente investigadas devido a sua biocompatibilidade, estabilidade *in vivo* e eletrossíntese eficiente em solução, permitindo o aprisionamento simultâneo de fármaco (FIGURA 14(a))³⁴.

FIGURA 14 – SÍNTESE DO PPI MOSTRANDO A INCORPORAÇÃO DE DOPANTES ANIÔNICOS E CATIÔNICOS.



FONTE: Adaptado de referência¹¹¹.

LEGENDA: a) Incorporação de dopantes aniônicos;

b) Atividade redox reversível do PPI com incorporação/liberação de dopante aniônico durante ciclo redox;

c) Esquema para liberação aniônica e catiônica.

A liberação controlada baseada em polímeros condutores remonta ao trabalho de Miller em 1984¹¹⁸, sendo o primeiro modelo de um sistema de liberação controlada baseado em polímero condutor. O PPI foi o polímero escolhido e polimerizado anodicamente sobre eletrodo de carbono vítreo. Os dopantes foram ferrocianeto ou glutamato. Quando o filme de PPI foi submetido a um potencial suficientemente negativo para sua redução, a quantidade de glutamato liberada foi de aproximadamente 14 vezes a mais se comparada nas mesmas condições sem a aplicação do potencial. Para o ferrocianeto, a quantidade do ânion liberada foi acompanhada pela integração dos picos de corrente de voltamogramas e, através de voltamogramas de filmes de várias espessuras, verificou-se que a quantidade de material liberado era proporcional à espessura, enquanto esta era $<1 \mu\text{m}$. Além disso, não houve evidências de liberação espontânea, ou seja, o ferrocianeto não foi liberado do polímero sem aplicação de um estímulo eletroquímico. Nesta mesma

linha de pesquisa, utilizando o PPI também podemos citar a liberação controlada de outras espécies, como o salicilato³⁴, antraquinona¹¹⁹, ATP¹²⁰, dexametasona¹²¹, entre outros.

Fármacos catiônicos também podem ser incorporados devido a interações eletrostáticas e hidrofóbicas entre o dopante aniônico e o polímero, como demonstrado por Hepel e Mahdavi¹²². Usando filmes de PPI/melanina os autores conseguiram acompanhar, com um sensor piezoelétrico, a liberação controlada de clorpromazina. A melanina é um biopolímero carregado negativamente e que não se separa do PPI mesmo depois de repetidas ciclagens. A incorporação de fármacos neutros, como a N-metilfenotiazina, um antipsicótico não carregado, pode ser obtida pelo uso de filmes aniônicos de PPI modificados com β -ciclodextrina, que permitem a incorporação subsequente do fármaco neutro através de interações hidrofílicas e hidrofóbicas¹²³.

A liberação do fármaco é desencadeada pela polarização elétrica da matriz de polipirrol/fármaco. Dependendo da carga do medicamento, diferentes estratégias de liberação são possíveis (FIGURA 14(c)). Quando o estado redox do polipirrol é alterado, elétrons são ganhos ou perdidos da estrutura do polímero (FIGURA 14(b)). Para manter a neutralidade geral da carga, ocorre um movimento de íons. No caso da atuação dirigida por ânion, o polipirrol preparado com o fármaco aniônico móvel liberará a fármaco quando o PPI for reduzido. Os fármacos catiônicos podem assim ser liberados alterando as condições eletrostáticas que mantêm o fármaco na direção do polímero (FIGURA 14(c)).

Várias formulações de hidrogel têm sido propostas para liberação controlada de fármacos¹²⁴. Como mencionado, hidrogéis são redes poliméricas 3D, hidrofílicas, capazes de absorver grandes quantidades de moléculas e fluidos. Um dos primeiros exemplos de hidrogéis para liberação elétrica de fármacos é o de Kwon e colaboradores¹²⁵ relatado em 1991. Eles descreveram um novo sistema de polímero, que muda rapidamente de um estado sólido para líquido em resposta a pequenas correntes elétricas, pela desintegração do complexo de polímero sólido em dois polímeros solúveis em água (poli(etiloxazolina) e poli(ácido metacrílico)) imobilizado em fio de platina e imerso em solução salina a 0,9%. A aplicação de uma corrente contínua resulta em uma perda de peso constante da matriz do polímero liberando insulina a uma taxa de 0,15 mg/h.

Hidrogéis e polímeros condutores são materiais responsivos a estímulos e apesar de suas propriedades, ambos possuem características que limitam suas aplicações em sistemas de liberação de fármacos. No caso dos hidrogéis, os estímulos elétricos não são prontamente transmitidos em toda a estrutura devido à baixa condutividade eletrônica da rede polimérica. Para os polímeros condutores a capacidade de produzir materiais em uma ampla gama de geometrias com diferentes porosidades e propriedades mecânicas é limitada. Dentro deste contexto, Kim e colaboradores¹²⁶ sintetizaram eletroquimicamente PPI dentro de uma matriz de hidrogel de poliacrilamida. O efeito do tempo de eletropolimerização na eletroatividade, bem como o teor de água e as propriedades de desidratação/reidratação dos materiais produzidos foram investigados. Os hidrogéis com PPI exibiram propriedades condutoras. No entanto, a cinética dos processos redox é mais lenta, devido à redução da mobilidade iônica e/ou diminuição da condutividade eletrônica no hidrogel/PPI. A adição de polímero condutor na rede de gel teve pouco efeito sobre o teor de água. O teor de água em equilíbrio do hidrogel/PPI é muito semelhante ao hidrogel sozinho. No entanto, a desidratação e taxas de reidratação foram ligeiramente mais lentas quanto maiores quantidades de PPI foram adicionadas ao gel.

Usando de estratégia similar, Takahashi e colaboradores¹²⁷, sintetizaram compósitos de ácido acrílico-polipirrol por eletropolimerização do polímero condutor dentro da matriz de hidrogel. O novo material resultante foi eletroativo devido ao PPI no interior dos poros do hidrogel. Este compósito foi aplicado como dispositivo para liberação de safranina combinando os estímulos de pH e potencial.

Os estudos descritos utilizam hidrogéis sintéticos como matriz para eletropolimerização de PPI destinados a sistemas de liberação controlada. Neste contexto poucos trabalhos descrevem a utilização de polissacarídeos como matriz para polimerização eletroquímica. Visto a importância do desenvolvimento de materiais biocompatíveis e eletroativos, os hidrogéis compósitos eletroquimicamente obtidos derivados de PPI e ALG foram avaliados quanto a sua capacidade de liberação controlada, visando o desenvolvimento de eletrodos para liberação de fármacos com estímulos eletroquímicos.

3 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo o estudo de novos sistemas poliméricos baseados em PPI e ALG. A síntese química visou a obtenção de hidrogéis compósitos e sua avaliação como fase extratora de contaminantes de preocupação emergente em matrizes aquosas. A síntese eletroquímica do PPI no interior dos hidrogéis de ALG visou sua aplicação como sistema de liberação de fármacos.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliação do ALG como agente estabilizante para o PPI;
- Síntese química e caracterização da dispersão do compósito PPI-ALG;
- Formação, caracterização e aplicação dos hidrogéis compósitos formados pela rota química na forma de *beads* na extração de contaminantes de preocupação emergente em matrizes aquosas;
- Formação de hidrogel de ALG com propriedades físicas ideais para que pudesse ser aplicado como eletrodo de trabalho;
- Polimerização eletroquímica do PPI na matriz do hidrogel de ALG;
- Caracterização e aplicação dos hidrogéis formados em sistemas de liberação aplicando potencial elétrico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES

O PI obtido da Sigma-Aldrich® foi previamente purificado por método de destilação simples e armazenado à temperatura de - 5°C. Os demais reagentes foram utilizados como recebidos: ALG, persulfato de amônio ((NH₄)₂S₂O₈) (PSDA) e cloreto de cálcio (CaCl₂) foram obtidos da Sigma-Aldrich®. Ácido clorídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃), hidróxido de sódio (NaOH), cloreto de sódio (NaCl), cloreto de potássio (KCl), brometo de potássio (KBr), azul de metileno (AM) e amarelo remazol (AR) foram obtidos da Synth®. Os padrões de alta pureza, cafeína, atrazina e progesterona foram obtidos da Fluka® e os solventes com pureza de grau cromatográfico, acetato de etila e metanol da J. T. Baker®. A água utilizada para preparo das soluções foi previamente purificada em um sistema Milli-Q (Resistividade = 18 MΩ cm⁻¹).

4.2 SÍNTESE QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG

O composto formado por PPI e ALG (PPI-ALG) foi sintetizado quimicamente a partir do PI, utilizando a técnica de polimerização por dispersão, seguindo a rota adaptada proposta por Lopes e colaboradores⁶³. A síntese consistiu em dissolver em um béquer contendo 50 mL de água ultrapura, 1 g de ALG (2% m/v). A solução foi mantida sob agitação magnética até completa dissolução do ALG. Então foram adicionados lentamente a esta solução, 50 µL do monômero PI (14 mmol L⁻¹). Para o início da polimerização e consequente formação do polímero condutor, foram adicionadas alíquotas de 100 µL do agente oxidante persulfato de amônio (PSDA) 0,4 mol L⁻¹ (total ~1200 µL) com intervalos de 10 minutos para cada adição. A síntese foi realizada em temperatura ambiente (~20°C) e agitação magnética constante. Durante a síntese, alíquotas de 3 mL foram retiradas do meio reacional e os espectros UV-Vis foram obtidos utilizando espectrofotômetro Agilent Cary 60, no intervalo de 350 a 850 nm, sendo que após as medidas as alíquotas foram retornadas ao meio reacional. Também foi polimerizado o PI na ausência do ALG,

seguindo o mesmo procedimento descrito acima, para uma obtenção de uma amostra controle de PPI.

4.2.1 Caracterização da dispersão do compósito PPI-ALG

A carga superficial das partículas PPI-ALG e do ALG em solução aquosa, na concentração de 2 mg mL^{-1} , foram determinadas por medidas de Potencial Zeta (ζ) efetuadas em um equipamento Stabino Control 2.00.23, utilizando pistão de $200 \text{ }\mu\text{m}$ e volume total de 10 mL à temperatura ambiente ($\sim 20^\circ\text{C}$). As amostras foram estabilizadas dentro do equipamento durante trinta segundos e as leituras foram efetuadas em triplicata. Para obtenção de imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET), $50 \text{ }\mu\text{L}$ da dispersão do compósito PPI-ALG foram diluídas em água ultrapura na proporção de 1/1 (v/v). As amostras foram preparadas gotejando-se $10 \text{ }\mu\text{L}$ da solução anteriormente preparada sobre um suporte de cobre (*grid*) revestidos com filme de *formvar*® que melhora a aderência e estabilidade da amostra no *grid*. As amostras foram então congeladas e o solvente evaporado à baixa pressão. Os *grids* foram mantidos em dessecador até a realização das análises de MET. As imagens foram obtidas em diferentes pontos da amostra e realizadas no equipamento JEOL, JEM 1200EX-II, operando a 80 kV do Centro de Microscopia Eletrônica (CME-UFPR). Para medida e contagem das partículas (~ 400 objetos) foi utilizado o *software* ImageJ.

4.2.2 Caracterização do pó do compósito PPI-ALG

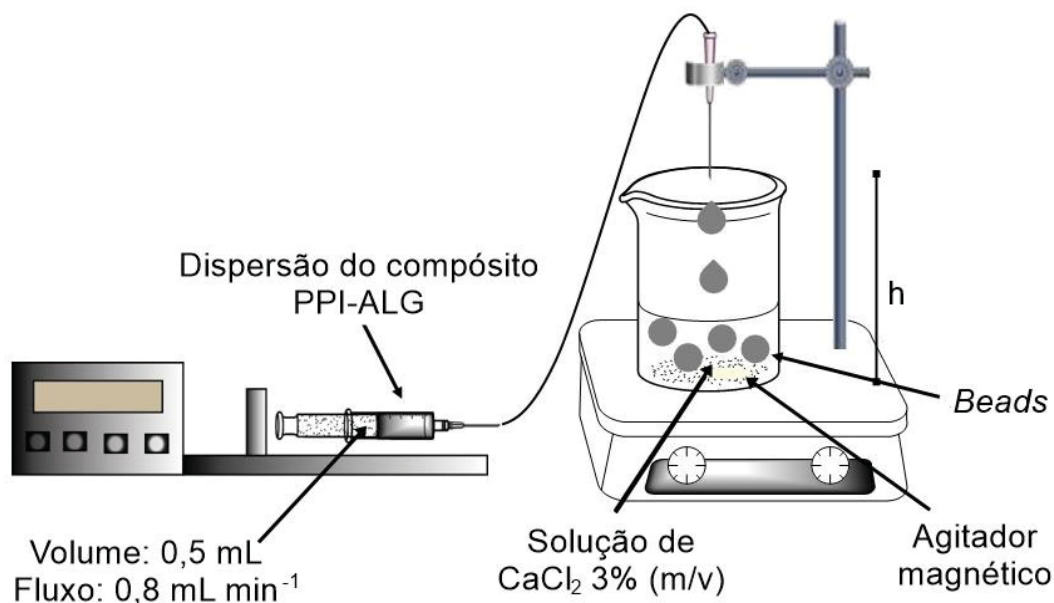
Após a síntese do compósito PPI-ALG, a dispersão foi centrifugada durante 30 min a 14500 rpm , obtendo-se um precipitado preto que foi redisperso em água ultrapura e centrifugado novamente. O mesmo procedimento foi realizado mais 2 vezes até que o sobrenadante se apresentasse límpido. O precipitado obtido foi seco em dessecador sob pressão reduzida à temperatura ambiente, com rendimento $\sim 0,082 \text{ g}$ para cada 50 mL de dispersão de PPI-ALG. O compósito seco obtido foi submetido a análises espectroscópicas por Infravermelho (FTIR) utilizando pastilhas de KBr (seco em estufa durante 24 horas a 100°C). Os espectros de FTIR foram registrados em um espectrofotômetro BIORAD FTS 3500GX modelo Excalibur entre

400 e 4000 cm^{-1} empregando 32 scans. O sólido também foi analisado por espectroscopia Raman por meio do Microscópio Raman Confocal Witec alpha 300R, com resolução lateral de 200 nm e resolução vertical de 500 nm. O laser utilizado foi $\lambda = 632,8$ nm (laser vermelho) e os espectros obtidos entre 100 e 3000 cm^{-1} , em que diversos pontos da amostra foram avaliados para assegurar a homogeneidade dos resultados. O comportamento do compósito frente à mudança de temperatura foi obtido por análises termogravimétricas (TG) que foram conduzidas de 25 a 900 $^{\circ}\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio (N_2), utilizando cadinhos de platina em um analisador térmico simultâneo, fabricado pela Netzsch, modelo STA 449 F3 *Júpiter*. Outra análise realizada foi a microscopia eletrônica de varredura (MEV), em que as amostras foram depositadas em suportes de alumínio e metalizadas com ouro em uma metalizadora modelo Balzers Union-SCD 030, e observadas através de um microscópio TESCAN VEGA3 LMU operando a uma tensão de 5 kV, do CME-UFPR.

4.3 RETICULAÇÃO DA DISPERSÃO POLISSACARÍDICA NA AUSÊNCIA E PRESENÇA DO PPI

Os hidrogéis foram preparados a partir do ALG na presença e na ausência do polímero condutor. A dispersão de ALG ou do compósito PPI-ALG foi gotejada com o auxílio de uma seringa de 0,5 mL em um béquer contendo a solução de cloreto de cálcio 3% (m/v). Os *beads* (esferas) foram formadas de modo instantâneo, o CaCl_2 age como agente de reticulação pelo método de gelificação iônica, esse procedimento foi realizado com a ajuda de um dispensador automático como mostrado na FIGURA 15. Com o uso desse sistema foi possível realizar o controle do fluxo em 0,8 mL min^{-1} para formar os *beads* sendo dispensado o volume total de 0,5 mL. Além disso a distância da ponta da agulha até a solução de CaCl_2 foi controlada em 3,0 cm e o volume de solução de CaCl_2 no béquer foi mantido constante em 5,0 mL. Os *beads* foram formados sob agitação magnética e temperatura ambiente. Após a formação, os *beads* foram filtrados em tecido voal e lavados em água ultrapura.

FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA AUTOMATIZADO USADO PARA A FORMAÇÃO DOS BEADS.



FONTE: O autor (2018).

Para obter os *beads* de ALG@PPI, em que o PPI foi polimerizado na superfície dos *beads* de ALG previamente preparados. Primeiramente, a solução 14 mmol L⁻¹ de PI foi preparada em 50 mL de água ultrapura, os *beads* de ALG (~1 g) foram adicionados a esta solução contendo o monômero PI, e a polimerização foi realizada pela adição de PSDA (800 µL, 0,4 mol L⁻¹) em alíquota única a temperatura ambiente (~20°C) com agitação magnética lenta por 1h. Os *beads* ALG@PPI foram filtrados em voal e lavados com água ultrapura.

A estabilidade física dos *beads* formados, ou seja, a sua resistência à deformação e degradação, foi avaliada em função do pH, através de teste visual, ao longo de 7 dias em temperatura ambiente (~ 20°C). Aproximadamente ~1 g de *beads* (úmidos) foi adicionado em 3 mL de soluções com diferentes pHs, a saber HCl (pH 1,0), NaCl (pH 6,0) e NaOH (pH 12,0), todas as soluções com a mesma força iônica (0,1 mol L⁻¹).

4.4 BEADS COMO FASE EXTRATORA DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM MATRIZES AQUOSAS

Os hidrogéis obtidos na forma de *beads*, foram aplicados como fase extratora de alguns contaminantes de interesse emergente que incluem hormônio, herbicida e estimulante.

Foram avaliados os *beads* apenas de ALG puro (na ausência do polímero condutor), do compósito PPI-ALG (PPI foi polimerizado na presença do ALG) e ALG@PPI (PPI polimerizado na superfície dos *beads* de ALG)

4.4.1 Caracterização dos hidrogéis compósitos com PPI polimerizado quimicamente e aplicado como fase extratora

Pela facilidade de operação os testes de caracterização físico-química foram realizados com os hidrogéis na forma de discos. Para isso, pipetou-se 1 mL de dispersão de ALG em um béquer de 10 mL, seguido da adição do agente reticulante CaCl₂ 3% (m/v), em excesso (volume suficiente para cobrir a dispersão). Após 1 hora de reticulação o hidrogel foi lavado com água ultrapura. O mesmo procedimento foi realizado com a dispersão do compósito PPI-ALG. Para obter o ALG@PPI, o hidrogel de ALG foi revestido com PPI inicialmente foi obtido os discos de hidrogel de ALG puro seguido da polimerização em solução contendo o monômero PI, conforme descrito no item 4.3. O estudo da porcentagem de perda de água dos hidrogéis, também conhecida como *sinerese*, foi realizado a temperatura ambiente (~20°C), sob refrigeração (6°C) e em estufa com temperatura controlada de 60°C. Os hidrogéis foram previamente imersos em água destilada por 60 min (intumescido) e, em seguida, levemente pressionados contra um papel absorvente para remover o excesso de água. A massa foi determinada pesando as amostras (triplicatas) a cada 30 min até estabilização. A porcentagem de perda de água foi calculada pela seguinte equação:

$$\text{Perda de água (\%)} = \frac{M_{eq} - M_t}{M_{eq}} 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde M_{eq} é a massa do hidrogel no intumescimento de equilíbrio, e M_t é a massa do hidrogel em um dado momento t .

Para determinar o grau de intumescimento (GI), os hidrogéis formados foram primeiramente secos em temperatura ambiente, pesados e imersos em 50 mL de três soluções diferentes: água ultrapura, solução de HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0) e NaCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 6,0). Periodicamente, o material foi retirado, pesado e a massa anotada. O excesso de líquido foi retirada pressionando contra um pedaço de papel adsorvente. A massa do hidrogel intumescido foi monitorado até atingir uma massa constante.

Os valores de intumescimento (g/g) foram determinados com base na equação 2, dada pelo quociente da massa intumescida (M_t) pela massa seca (M_0):

$$GI (\%) = \frac{M_t}{M_0} \quad \text{Equação 2}$$

E os valores de intumescimento em porcentagem (GI %) foram determinados a partir da equação 3:

$$GI (\%) = \frac{M_t - M_0}{M_0} 100 \quad \text{Equação 3}$$

Onde, M_0 e M_t são, respectivamente, a massa do hidrogel seco e a massa do hidrogel intumescido em um tempo t . O grau de intumescimento de cada hidrogel foi determinado em triplicata.

Para caracterização dos hidrogéis por MEV, os discos de hidrogel secos foram congelados com nitrogênio líquido e em seguida fraturados. As amostras foram metalizadas em um modelo Balzers Union-SCD 030, e observadas através de um microscópio modelo JEOL-JSM-6360LV operando a 10 kV. Os espectros de absorbância na região do infravermelho médio (4000 a 600 cm⁻¹) foram obtidos em temperatura ambiente (~20°C) em um espectrofotômetro Infravermelho BRUKER Vertex 70 equipado com acessório de refletância total atenuada (FTIR-ATR) e cristal de seleneto de zinco (ZnSe).

Os hidrogéis foram liofilizados e analisados em relação ao seu comportamento de degradação térmica, em um analisador térmico simultâneo, fabricado pela Netzsch, modelo STA 449 F3 Jupiter, empregando-se N₂ como gás de purga, com vazão de 50 mL min⁻¹. Os experimentos foram conduzidos de 25 a 900°C a uma taxa de aquecimento de 10 K min⁻¹. Aproximadamente 50 mg da amostra foram colocados num cadinho de alumina. Um cadinho vazio foi usado como referência.

4.4.2 Aplicação dos hidrogéis como fase extratora para a determinação de atrazina, cafeína e progesterona

Para avaliar a aplicabilidade dos *beads* de hidrogel ALG, PPI-ALG e ALG@PPI como fase extratora de compostos orgânicos, foram selecionados três analitos: atrazina (ATZ), cafeína (CAF) e progesterona (PRO). As amostras empregadas consistiram em água ultrapura, solução HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0) ou NaCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 6,0) enriquecida com os analitos na concentração final de 0,5 mg L⁻¹.

Como dispositivo de extração utilizou-se filtros de seringas (20 mL) reutilizáveis, dentro dos quais foram adicionados os *beads*. Para o processo de extração fez-se o uso de um sistema *Manifold* Visiprep (Supelco) onde os filtros foram acoplados sem o êmbolo para verter a amostra, à pressão atmosférica.

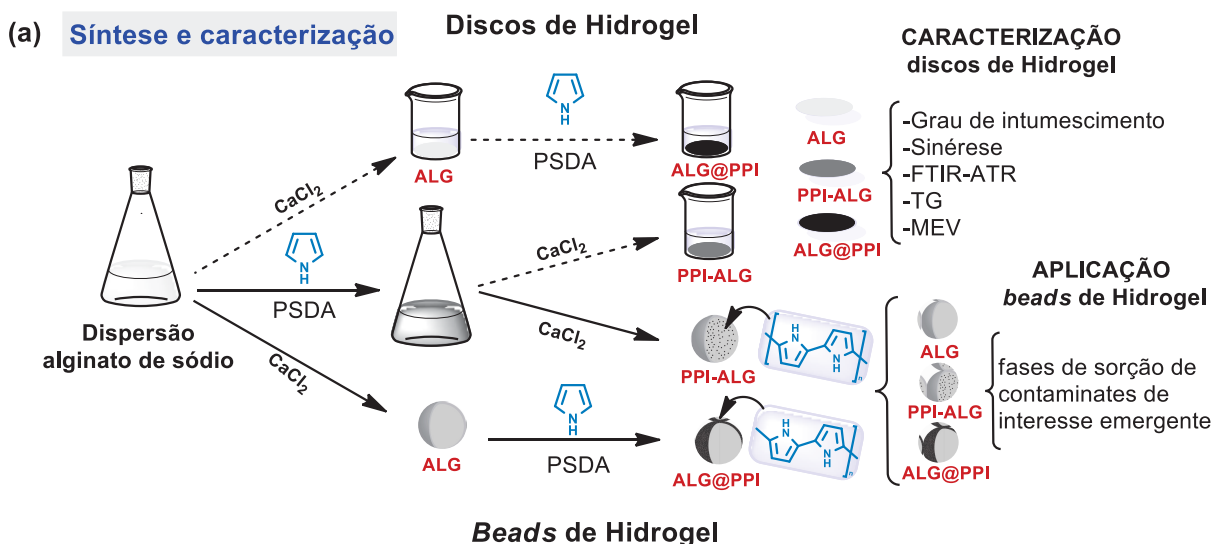
Antes da extração, os *beads* de hidrogel, já colocadas no suporte (seringa), foram fixadas ao sistema coletor e hidratadas com 10 mL de água ultrapura. Em seguida, 50 mL de amostra foram passados através dos *beads* com fluxo de 2,86 mL min⁻¹, seguido da secagem sob vácuo durante 15 minutos usando uma bomba de vácuo (Primatec). Os analitos foram dessorvidos da fase extratora através da percolação de 5 mL de metanol no sistema *Manifold*. Os extratos foram secos em um concentrador de amostras RVC 2-18CD (CHRIST) e reconstituídos com 1 mL de acetato de etila, transferido para um frasco. A determinação desses extratos foi feita por meio da técnica de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (*Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry*, GC-MS). O mesmo procedimento foi aplicado aos *beads* de hidrogel de ALG, PPI-ALG e ALG@PPI. Os compostos orgânicos foram selecionados devido ao fato de não necessitarem de

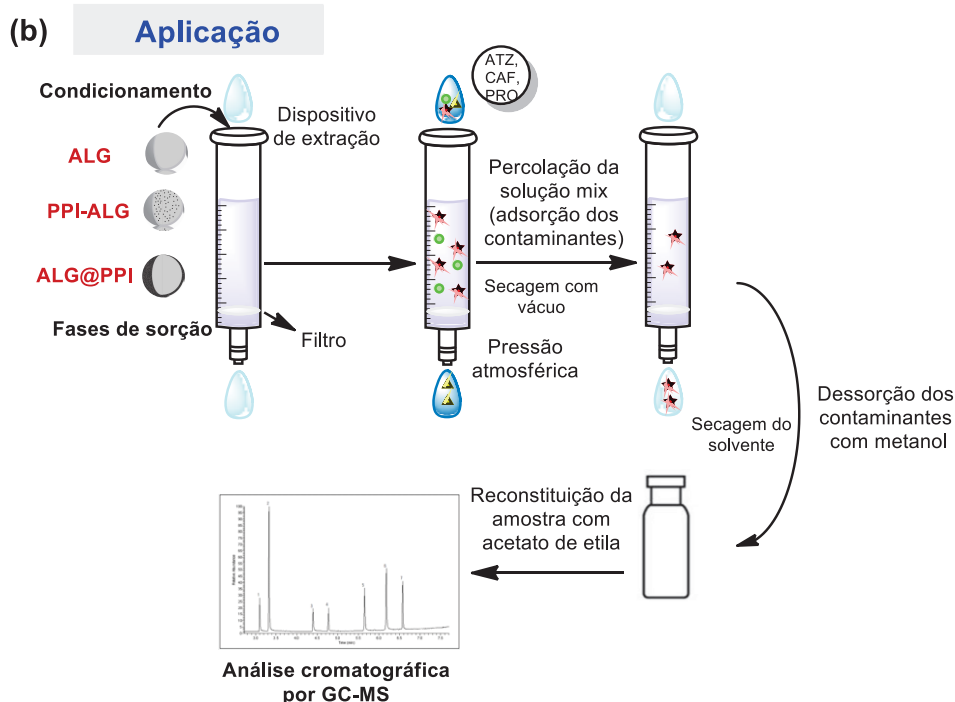
etapa prévia de derivatização, pois possuem temperaturas de ebulição compatíveis com o sistema GC (inferiores a 300°C).

As análises foram realizadas utilizando um Shimadzu-GCMS2010Plus hifenado a um espectrômetro de massas em tandem do tipo triplo quadrupolo TQ8040, equipado com um autoamostrador AO 5000 e coluna GC SH-RTX-5 ms, (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). O hélio 5.0 foi usado como gás de arraste a uma vazão de 1,0 mL min⁻¹.

O volume de 1 µL de amostra foi injetado no GC-MS, e a razão de divisão foi 1:10. Ambas as temperaturas do injetor e da fonte de íons foram ajustadas a 250°C. A temperatura da interface foi de 300°C. A temperatura do forno GC foi mantida a 180°C por 4 min, seguida por 25°C min⁻¹ a 300°C (4,20 min). O tempo total de análise foi de 13 min. O diagrama esquemático da preparação dos *beads* de ALG, PPI-ALG e ALG@PPI como fase extratora e o procedimento experimental empregado seguido de análise em CG-MS é ilustrado na FIGURA 16(b).

FIGURA 16 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPARAÇÃO DOS DISCOS E *BEADS* DE HIDROGEL E COMO FASE EXTRATORA E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL SEGUIDO DE ANÁLISE EM CG-MS.





FONTE: O autor (2018).

LEGENDA: a) Síntese e caracterização dos discos e *beads* de hidrogel;

b) Aplicação dos *beads* como fase de sorção.

A repetibilidade da técnica foi avaliada por meio do desvio padrão relativo (RSD) obtido para cada composto ($n = 3$) e consiste na divisão do desvio padrão pelo valor da média do conjunto de dados, multiplicado por 100%, ou seja, é o desvio padrão relativo em termos percentuais (equação 4).

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}} 100 \quad \text{Equação 4}$$

4.5 BEADS COMO DISPOSITIVO PARA SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE AZUL DE METILENO (AM) E AMARELO REMAZOL (AR)

Testes de liberação utilizando os *beads* de ALG e do compósito PPI-ALG em relação ao tempo em pH constante foram realizadas com soluções dos corantes AR e AM, ambos na concentração de 49 mg L^{-1} . Os corantes foram adicionados à dispersão do compósito PPI-ALG na proporção de 2:1 (m/m), isto é, 2 g da dispersão do compósito para cada 1 g da solução de corante. Os *beads* foram

formados a partir da reticulação com Ca^{2+} , com o auxílio do dispensador automático (FIGURA 15), conforme procedimento descrito no item 4.3, ou seja, o volume programado foi de 1 mL da mistura do compósito com o corante para a formação dos *beads*, em um fluxo de $0,8 \text{ mL min}^{-1}$.

Os *beads* foram lavados com água ultrapura e, posteriormente transferidos para cubeta de poliestireno, contendo 3 mL de solução de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, meio escolhido devido a estabilidade dos *beads*. Foi observada, então, a liberação dos corantes pelos *beads* no tempo de 300 min, em triplicata, por meio do acompanhamento por espectroscopia de UV-Vis, utilizando espectrofotômetro Agilent Cary 60, com comprimento de onda fixo de 664 nm para o AM e 414 nm para o AR determinado por varredura, com o auxílio de uma curva analítica previamente construída.

4.6 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DO PPI NA MATRIZ DE ALG

Para a síntese eletroquímica primeiramente foi preparado o hidrogel de ALG na ausência e na presença do monômero PI a partir da reticulação com CaCl_2 . Uma solução de 2 % (m/v) de ALG foi preparada em 50 mL de água ultrapura, sob agitação magnética e temperatura ambiente (20°C). Nesta dispersão foram adicionados o monômero PI na concentração de $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Com o auxílio de uma pipeta automática, $100 \mu\text{L}$ dessa solução foi injetada em um molde de vidro cilíndrico (20 mm x 7 mm), em seguida o contato elétrico, uma malha de carbono (16 mm x 2,6 mm), foi inserido na dispersão e por fim foi adicionado o agente reticulante CaCl_2 (3% m/v) em excesso para que o hidrogel adquirisse o formato do molde. Após 2 horas o hidrogel foi retirado do molde e imerso em água ultrapura para remoção de reagentes em excesso (FIGURA 17(a)).

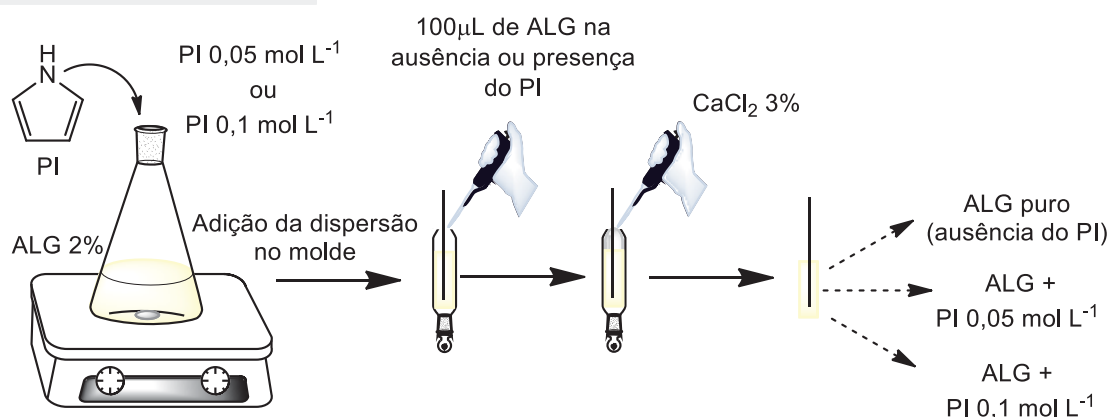
4.6.1 Polimerização eletroquímica dos hidrogéis compósitos

Em uma célula de dois eletrodos, composto pelo hidrogel como eletrodo de trabalho e uma placa de aço (área: 5 cm^2) como contra eletrodo, foi realizada a síntese eletroquímica dos compósitos ALG-PPI. O contato elétrico no hidrogel (malha de aço) permitiu a sua aplicação como eletrodo de trabalho. O hidrogel, na ausência e presença do PI ($0,05$ ou $0,1 \text{ mol L}^{-1}$), foi imerso em uma solução de $0,25$

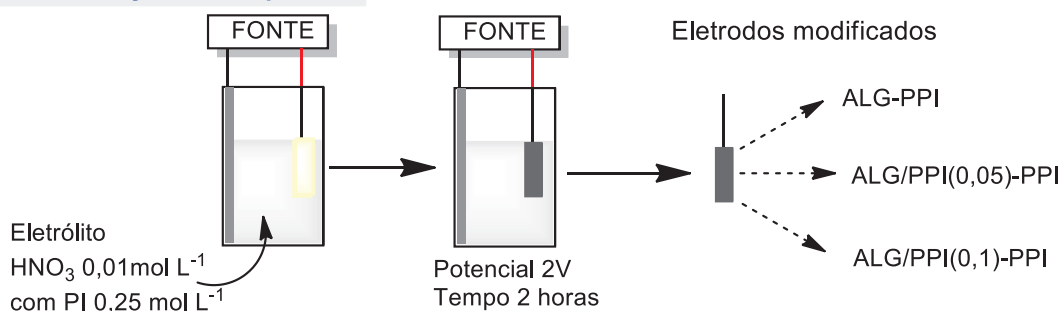
mol L⁻¹ de PI preparada em 25 mL de solução aquosa de 0,01 mol L⁻¹ de HNO₃. Após 15 minutos, tempo necessário para que o PI pudesse ser incorporado nos poros do hidrogel, a polimerização do monômero foi realizada utilizando uma fonte digital modelo PS-1500 Icel-manauas e o potencial de 2 V foi aplicado por 2 horas em temperatura ambiente (20°C). Os materiais foram nomeados da seguinte maneira: ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI. Após a polimerização os eletrodos (hidrogel) foram mantidos imersos em solução de HNO₃ 0,01 mol L⁻¹, a fim de manter a estabilidade física dos hidrogéis (FIGURA 17(b)).

FIGURA 17 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS COMPOSTOS E POLIMERIZAÇÃO ELETRQUÍMICA DOS ELETRODOS MODIFICADOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI.

(a) **Preparação dos hidrogéis**



(b) **Polimerização eletroquímica**



FONTE: O autor (2018).

LEGENDA: a) Preparação dos hidrogéis;
b) Polimerização eletroquímica.

4.6.2 Caracterização dos hidrogéis compósitos eletroquimicamente polimerizados

Os hidrogéis foram avaliados em relação a sua eletroatividade por testes eletroquímicos. As voltametrias cíclicas dos hidrogéis ALG-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI foram realizadas em solução de HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$. Para isso, foi utilizado um potenciostato NIUMSTAT em uma célula de três eletrodos, composta por hidrogel, $\text{Ag/AgCl/Cl}^-_{\text{sat.}}$ e espiral de platina como eletrodo de trabalho, referência e contra eletrodo, respectivamente.

Os hidrogéis compósitos também foram avaliados em relação à perda de água e grau de intumescimento, o meio avaliado foi solução de HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, seguindo procedimento descrito no item 4.4.1. As medidas foram realizadas em triplicata.

Imagens da superfície e do ponto onde foi removido o contato elétrico do hidrogel ALG puro e dos compósitos ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI foram obtidos por MEV. As amostras foram preparadas através da remoção da malha de carbono, seguido de corte transversal e fixadas no porta amostra com o auxílio de uma fita adesiva de carbono, por último foram secas em vácuo. As amostras foram metalizadas no equipamento Balzers Union-SCD 030, e observadas em microscópio modelo JEOL-JSM-6360LV, operando a 10 kV.

4.7 LIBERAÇÃO DE AZUL DE METILENO (AM) E AMARELO REMAZOL (AR) A PARTIR DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS

4.7.1 Sem aplicação de potencial

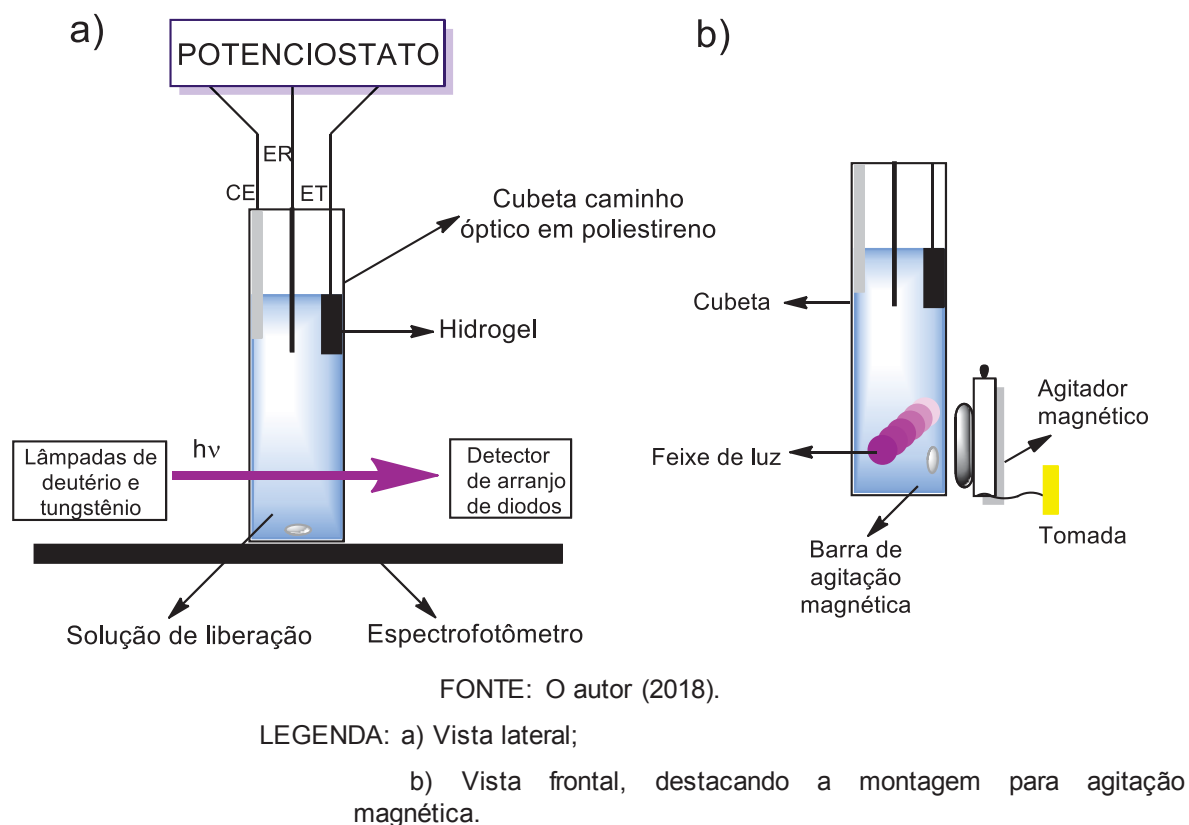
Após a síntese eletroquímica, o hidrogel ALG e os hidrogéis dos compósitos ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI, foram imersos em uma solução aquosa com 50 mg mL^{-1} de AM ou AR por 24 horas. Posteriormente à incorporação dos corantes, os hidrogéis foram lavados com água e transferidos para uma cubeta de poliestireno (4,5 mL) contendo 3,3 mL de solução de HNO_3 ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$). A concentração de AM ou AR foi determinada por espectrofotometria UV-Vis, em 664 nm e 414 nm, respectivamente. Periodicamente (a cada 10 min), a cubeta era

inserida em espectrofotômetro Agilent Cary 60 possibilitando a obtenção de curvas de liberação do AM ou AR em função do tempo por 250 min.

4.7.2 Com aplicação de potencial

O método de incorporação do AM e AR no hidrogel ALG e nos hidrogéis compósitos ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI e o meio de liberação foram os mesmos utilizados na liberação controlada sem aplicação de potencial (3.6.1). Os testes de liberação controlada com aplicação de potencial foram realizados *in situ*, como pode ser visto no esquema da FIGURA 18, sendo que a célula eletroquímica foi montada numa cubeta de poliestireno. Espectros UV-Vis da solução foram registrados, indicando a liberação de corante em função do tempo de aplicação do sinal elétrico (potencial) por 250 min. O volume da célula de liberação foi mantido em 3,3 mL. A agitação da solução foi feita com um pequeno agitador magnético. Ao se emparelhar o agitador na parede lateral da cubeta conseguiu-se uma forma de agitação que não interferiria na medida. Tal montagem foi possível devido à configuração do espectrofotômetro, que é aberto entre a fonte luminosa e o detector. Para a aplicação de potencial, foi utilizado um potenciostato Autolab PGSTAT204 empregando uma cela de três eletrodos composta pela malha de carbono com o material que atuou como eletrodo de trabalho, o eletrodo de Ag/AgCl/Cl⁻_{sat.} e uma placa de platina como eletrodo de referência e contra eletrodo, respectivamente. A liberação ocorreu em potencial catódico (0,4 V), anódico (-0,7 V) e potencial de circuito aberto (OCP) para verificar o possível controle eletroquímico na saída do corante.

FIGURA 18 - ARRANJO EXPERIMENTAL PARA OS TESTES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.



4.7.3 Determinação da quantidade de corante incorporada pelo hidrogel

Para determinar a quantidade de corante incorporada pelos hidrogéis foi realizada a digestão (solubilização) em meio alcalino. Os hidrogéis foram imersos em uma solução aquosa 50 mg mL^{-1} de AM por 24 horas o pH da solução foi ajustada para 2,5 com HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$. Após a incorporação do corante, os hidrogéis foram inseridos em solução de NaOH 1 mol L^{-1} por 5 horas tornando o hidrogel solúvel. Após a digestão foram obtidos os espectros de UV-Vis de cada condição e determinado a quantidade de corante incorporado.

4.8 CARACTERIZAÇÃO DO ALGINATO DE SÓDIO (ALG)

As análises de homogeneidade e determinação da massa molar do ALG foram realizadas em um cromatógrafo de exclusão estérica de alta performance da *Wyatt Technology* e detectores de índice de refração (modelo *Waters 2410*) e de espalhamento de luz (modelo *DAWN DSP*, *Wyatt Technologies Corporation*). A dispersão polissacarídica de ALG 2% foi filtrada em membrana de acetato de

celulose da Millipore, com poros de 0,22 μm . Foi injetado 100 μL de amostra, solubilizada em NaNO_3 0,1 mol L^{-1} , com 200 ppm de NaN_3 , a um fluxo de 0,6 mL min^{-1} . A determinação de dn/dc foi realizada usando um refratômetro diferencial Waters, modelo 2410, com comprimento de onda de 546 nm, com 5 concentrações entre 0,2 a 1,0 mg mL^{-1} (filtradas por filtro Millipore, 0,45 μm). O equipamento utilizado pertence ao Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular – setor de ciências biológicas (UFPR). Para obtenção e interpretação dos resultados o *software* utilizado foi o ASTRA versão 470.

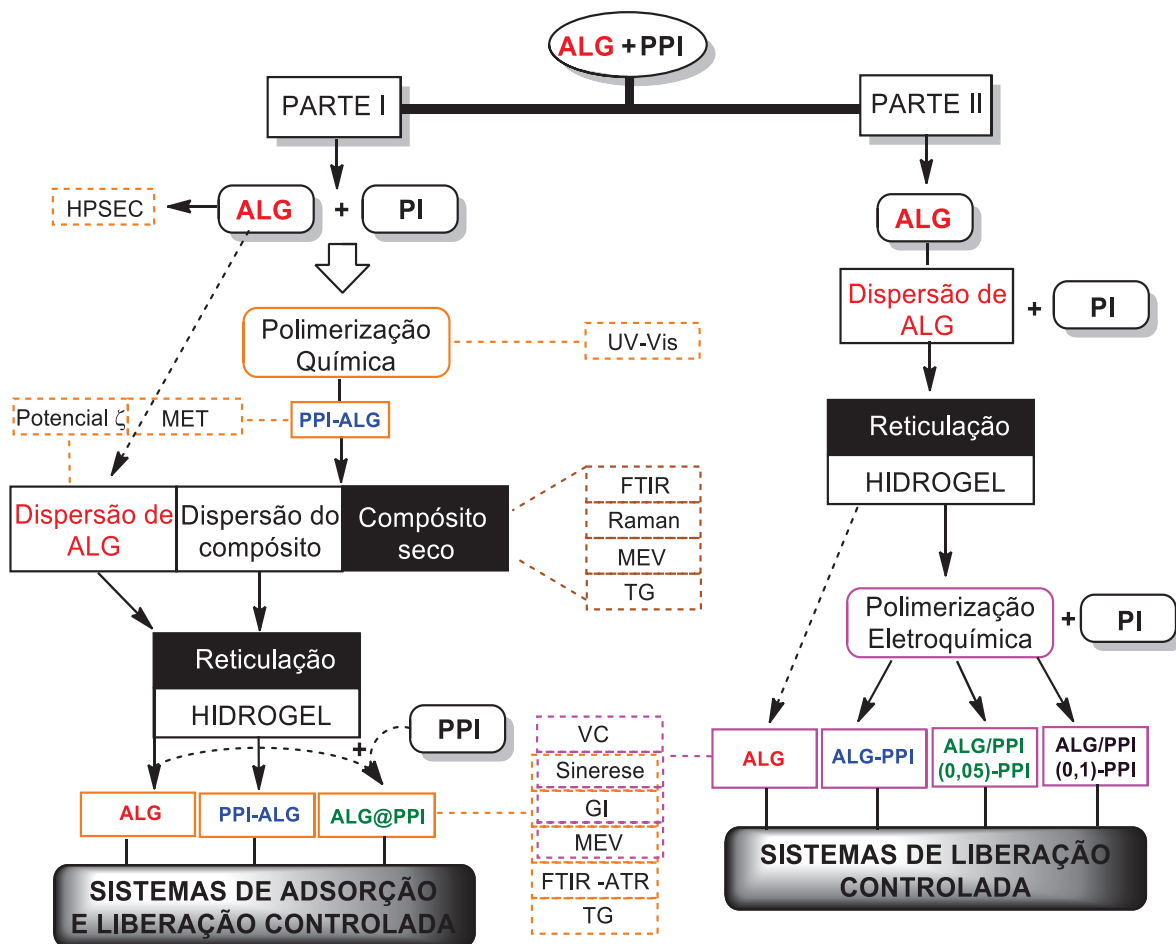
A determinação do valor de pK_a da amostra de ALG foi calculado experimentalmente por titulação potenciométrica, na concentração de 2 mg mL^{-1} . A titulação foi realizada em uma célula de vidro, de parede dupla, com capacidade de 150 mililitros. Esse sistema foi mantido fechado, com a temperatura controlada por um banho termostatzado a 25°C, sob agitação magnética. A titulação foi realizada com solução de KOH 0,1 mol L^{-1} . O tratamento dos resultados experimentais foi feito com o programa BEST7 que permite determinar a constante de dissociação.

4.9 RESUMO DO PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A FIGURA 19 mostra resumidamente as etapas experimentais realizadas neste trabalho. Os experimentos foram divididos em duas partes, de acordo com o método de síntese utilizado e a aplicação do material compósito obtido.

Na parte I estão apresentados os experimentos realizados na rota de síntese química do PPI na presença do ALG. A síntese foi acompanhada por espectroscopia na região do UV-Vis. O compósito obtido foi caracterizado por potencial zeta, MET, FTIR, Raman, MEV, TG. Após a reticulação, os hidrogéis foram obtidos na forma de discos e caracterizados por MEV, FTIR-ATR, TG, ensaios de perda de água (sinerese) e GI. Os hidrogéis na forma de *beads* foram avaliados como fase extratora para determinação de ATZ, CAF e PRO, compostos classificados como contaminantes de preocupação emergente. Os *beads* também foram avaliados como dispositivos em sistemas de liberação de moléculas modelo (AR e AM) em pH constante.

FIGURA 19 - FLUXOGRAMA REPRESENTANDO A DIVISÃO DA SEÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO.



Na parte II estão apresentados os experimentos realizados na rota de síntese eletroquímica do PPI no interior do hidrogel de ALG. O comportamento eletroquímico dos eletrodos modificados (hidrogéis) com diferentes concentrações do monômero PI adicionado durante a síntese foi analisado por VCs e testes de estabilidade também foram realizados. Os hidrogéis foram avaliados quanto ao GI e sinerese. A morfologia foi investigada por MEV. Os eletrodos modificados foram avaliados como sistemas de liberação do corante AM em pH constante e diferentes estímulos elétricos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

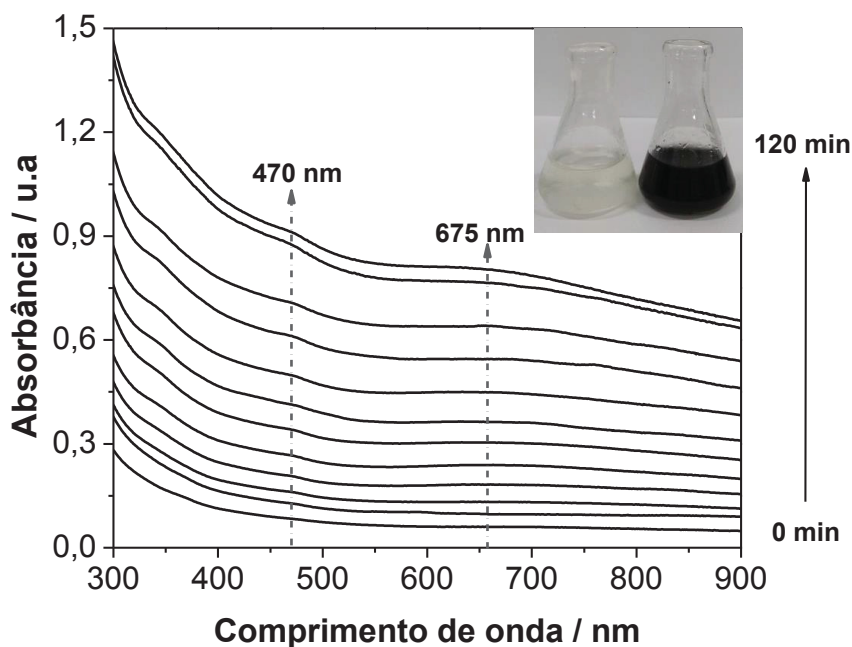
A seção de resultados e discussão foi dividida em duas partes, de acordo com o método de síntese utilizado e a aplicação do hidrogel compósito obtido, conforme disposto na FIGURA 19.

PARTE I

5.1 SÍNTESE QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG

A síntese química do PPI empregando o ALG como agente estabilizante, para formação do compósito PPI-ALG foi acompanhada por espectroscopia no UV-Vis. Os resultados estão apresentados na FIGURA 20.

FIGURA 20 – ESPECTROS DE UV-VIS DA POLIMERIZAÇÃO DO PI PARA A FORMAÇÃO DO COMPOSITO PPI-ALG. INSERTO MUDANÇA DE COLORAÇÃO DURANTE A SÍNTESE DO COMPOSITO DE INCOLOR A PRETO.



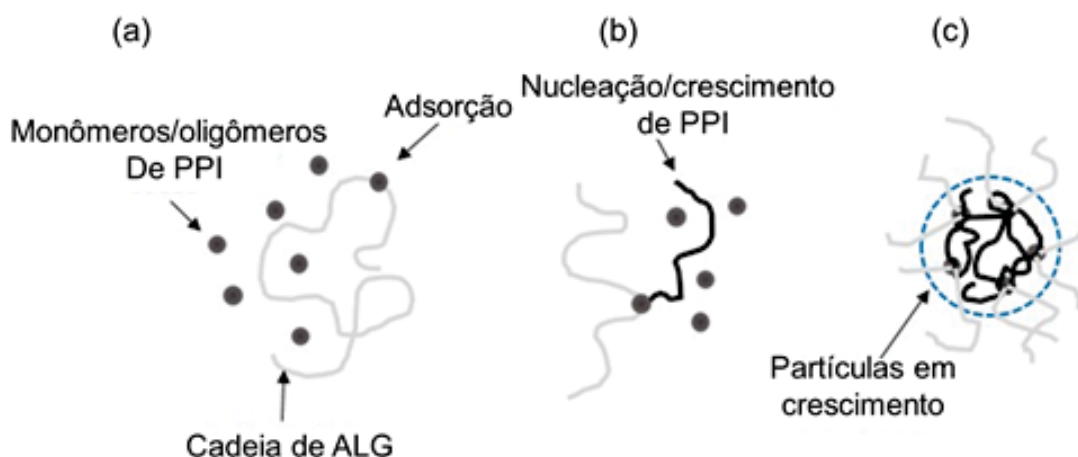
A reação de polimerização do PI pode ser acompanhada por um aumento gradual em intensidade no espectro de absorção em função do aumento na quantidade de PPI formado, e o crescimento de duas bandas de absorção na região de 470 e 675 nm⁸⁰ (FIGURA 20).

Essas bandas são associadas às transições da banda de valência (BV) para um estado polarônico antiligante ($\pi \rightarrow \pi^*$) em 470 nm, e a presença de estados polarônicos do PPI em 675 nm^{126, 127}.

Durante a síntese, notou-se mudança gradual de coloração em função da quantidade de PSDA adicionado, de incolor para preto, conforme o PPI é polimerizado, como pode ser observado na inserto da FIGURA 20. De uma maneira geral, os polímeros condutores são insolúveis em meio aquoso. Porém, neste caso, o sistema obtido é totalmente dispersível, ou seja, não foi observado precipitação no final da síntese, o que pode ser uma evidência da formação do compósito polimérico¹⁰.

Stejskal e Sapurina¹³⁰ propuseram um modelo de formação de partícula coloidal a partir da síntese química do polímero condutor na presença de estabilizador polimérico sintético, como ilustrado na FIGURA 21¹³⁰.

FIGURA 21 - MODELO DE FORMAÇÃO DE PARTÍCULA COLOIDAL.



FONTE: Adaptado de referência¹³⁰.

LEGENDA: a) Oligômeros de PI adsorvidos à cadeia de ALG;

b) Crescimento de uma cadeia de PPI produzindo um núcleo;

c) Outros oligômeros e novas cadeias de PPI perto do núcleo, aumento do tamanho da partícula coloidal.

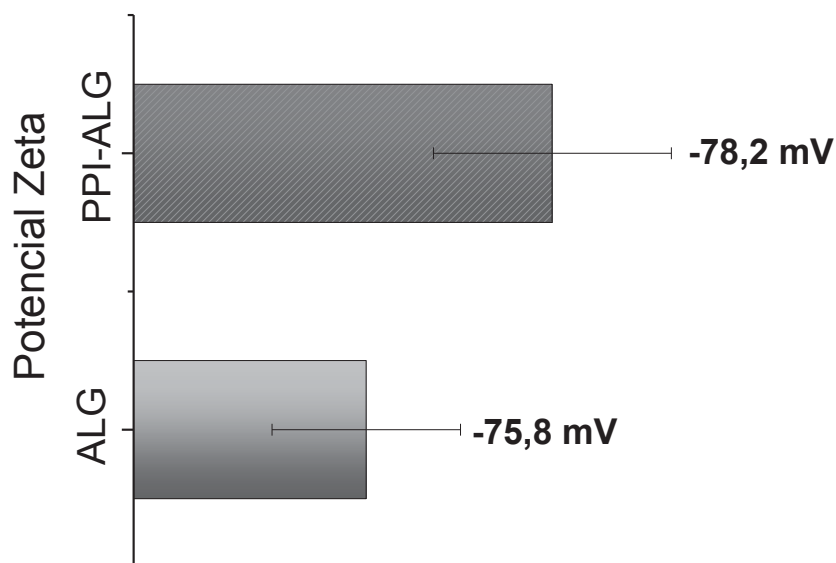
Neste modelo, inicialmente os oligômeros do polímero condutor são adsorvidos à cadeia do estabilizador, produzindo um núcleo de crescimento. Pelo mecanismo de reação em cadeia ocorre formação de novos oligômeros no meio reacional permitindo que todo o sistema se polimerize. Ocasionalmente, outras

cadeias de estabilizador atraem partículas em crescimento, que impedem a agregação. Esse modelo de formação de dispersão coloidal pode ser utilizado para descrever o sistema proposto nesse trabalho, visto que o ALG atua como estabilizador para a polimerização do PPI, impedindo a sua agregação e precipitação.

As dispersões de PPI empregando ALG como agente estabilizante permaneceram estáveis por meses quando armazenadas em geladeira.

Como uma propriedade de superfície importante, o potencial zeta (ζ) desempenha o papel fundamental no estudo da estabilidade de um sistema coloidal¹³¹. Medidas de potencial ζ da dispersão do compósito PPI-ALG e solução de ALG foram realizadas para relacionar a presença do ALG com a carga superficial das partículas. Como pode ser observado na FIGURA 22, as amostras apresentam carga superficial negativa. O valor médio para a solução de ALG situou-se em -75,8 mV, sendo a carga superficial negativa atribuída à presença de grupos carboxílicos ionizados, visto que o pH da dispersão durante a medida estava em aproximadamente 6,30 (pH de síntese) e o ALG apresenta valores de pKa de 3,38.

FIGURA 22 - POTENCIAL ZETA (ζ) DAS DISPERSÕES DE ALG E COMPÓSITO PPI-ALG, NOS pHs 6,3 E 4,20 (pHs DE SÍNTESE), RESPECTIVAMENTE, DETERMINADA NO MOMENTO DA MEDIDA.

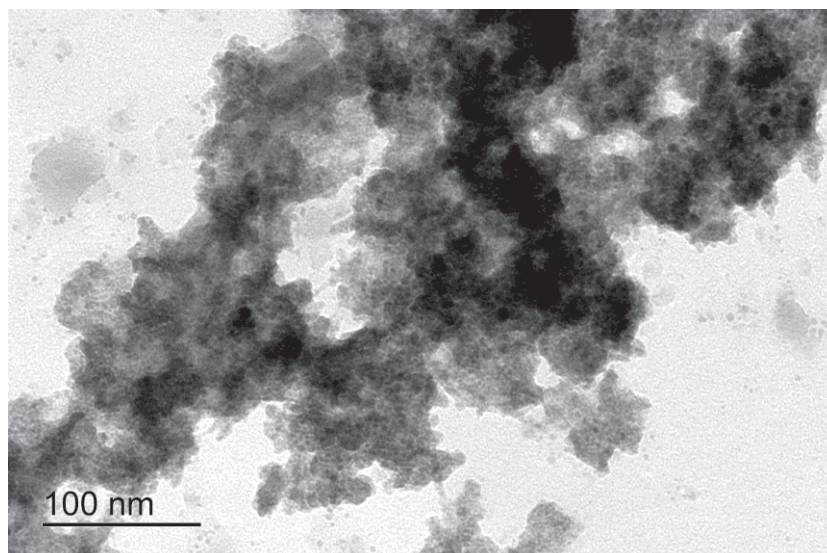


Previam-se que existiria uma forte interação atrativa entre as partículas de PPI e as moléculas de ALG, devido ao fato de que no pH de síntese 4,20, os dados de literatura de potencial zeta indicam que as partículas de PPI dopadas com HCl são carregadas positivamente (ζ +40 mV)¹³² e o polissacarídeo ALG é carregado negativamente (ζ -75,8 mV). Assim, o compósito apresentou potencial negativo (ζ -78,2 mV), no pH de síntese 4,20, sob essas condições ocorre a protonação dos grupos amina do PPI. Os átomos de nitrogênio carregados positivamente que devem contribuir para potenciais ζ positivos do PPI podem ser neutralizados pelo ALG, que juntamente com a presença de oxigênio do grupo carboxílico, podem levar a potenciais menores ou mais negativos, como observado para o compósito PPI-ALG. Desse modo, o ALG é quem determina a carga do compósito através da adsorção das partículas de PPI nas superfícies das moléculas de ALG devido a interação eletrostática.

É aceito na literatura que em valores de potencial ζ entre 30 mV e -30 mV, as repulsões eletrostáticas entre as partículas minimizam a agregação¹³³. Em um potencial ζ de -78,2 mV, como é o caso do observado neste estudo, o que indica que a agregação devido à interação eletrostática foi evitada, o que indica a obtenção de uma dispersão estável. Comportamento semelhante foi observado por Samanta e colaboradores¹³⁴, que sintetizaram nanopartículas de PPI aplicados em sistemas de liberação de fármacos responsivos ao pH. O potencial zeta para todas as nanopartículas, independente da carga do fármaco incorporado, foram inferiores a -30 mV. O fato pode ser entendido devido a adsorção em excesso das moléculas de carga negativa, gerando uma carga global negativa. Para o fármaco carregado positivamente o potencial zeta foi menos negativo. Segundo o autor, o potencial fortemente negativo também sugere que as nanopartículas não tendem a agregar-se ao longo do tempo, comportamento verificado por medidas de tamanho realizado por DLS (*dynamic light scattering*)¹³⁴.

A dispersão coloidal foi caracterizada por microscopia eletrônica de transmissão (MET) a imagem mais representativa obtida por MET da análise e em diferentes magnificações está mostrada na FIGURA 23.

FIGURA 23- IMAGEM REPRESENTATIVA OBTIDA POR MET DA DISPERSÃO APÓS A POLIMERIZAÇÃO QUÍMICA DO PPI NA PRESENÇA DO ALG (PPI-ALG).

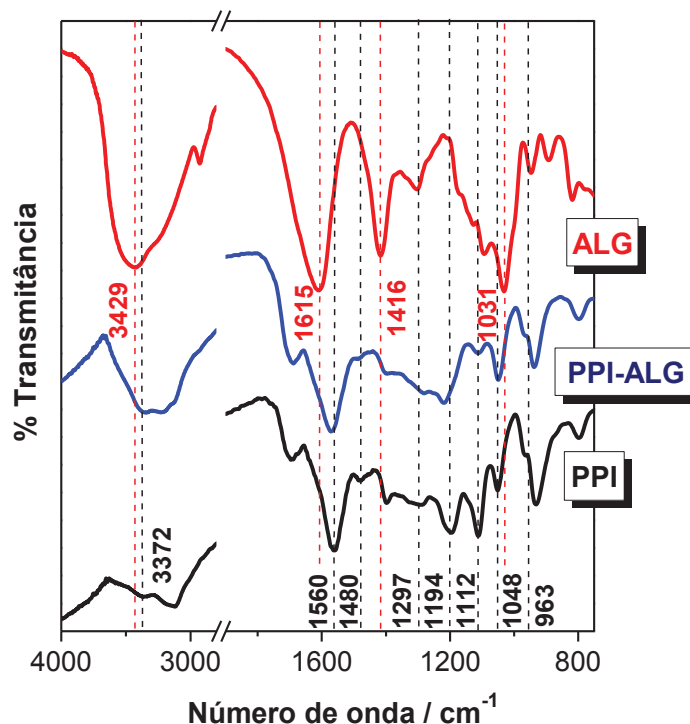


A partir da imagem não é possível distinguir uma diferença representativa de contraste nas imagens, o que seria indicativo da presença dos dois polímeros (ALG e PPI), separados, mesmo empregando uma maior magnificação, não é distinguível estrutura menor. Dessa forma o ALG atua como agente de estabilização impedindo a precipitação do PPI e a formação de agregados no compósito, o que indica que a síntese entre o ALG e o PPI forma uma mistura bastante íntima entre os polímeros³⁸.

Após a síntese, a dispersão passou por processo de purificação através de centrifugação para obtenção do compósito na sua forma de pó, seco em dessecador. A partir do sólido, foram realizados experimentos espectroscópicos, microscópicos e análise térmica.

Análises por FTIR foram realizadas para investigar a estrutura do material. Na FIGURA 24 estão apresentados os espectros de FTIR das amostras de PPI e ALG puros e do compósito PPI-ALG.

FIGURA 24 - ESPECTROS NO INFRAVERMELHO DOS POLÍMEROS PUROS PPI E ALG MOSTRADOS COMO PADRÃO DE COMPARAÇÃO PARA O COMPÓSITO PPI-ALG.



O ALG apresenta uma estrutura polissacarídica de cadeia linear, a cadeia é composta por dois tipos de ácidos urônicos, o ácido β -D-manurônico e o ácido α -L-gulurônico, unidos entre si por ligações 1 \rightarrow 4 glicosídicas, que podem ser facilmente identificadas no espectro gerando bandas características de ácidos carboxílicos. As bandas específicas em 1615 cm⁻¹ e 1416 cm⁻¹ confirmam a presença de estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente dos grupos COO⁻. A banda de intensidade moderada em 1030 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento da ligação -C-O-C. A banda intensa em 3429 cm⁻¹ corresponde à presença de grupamentos OH¹³⁵⁻¹³⁸.

No espectro de FTIR da amostra de PPI puro foram identificadas bandas em 3372, 1560, 1480 cm⁻¹, atribuídas aos modos de vibração simétrico das ligações N-H, C-N e C-C dos anéis de PI, respectivamente. As bandas localizadas 1297 e 1048 cm⁻¹ podem ser atribuídas às vibrações das ligações C-H dentro e fora do plano, a banda em 1194 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento C-N, a banda em 1112 cm⁻¹ está associada a deformação N-H no plano e a banda em 960 cm⁻¹ é atribuída a vibração da ligação C-C fora do plano¹³⁹⁻¹⁴². No espectro do composto PPI-ALG observam-se pequenos deslocamentos nos números de onda em relação ao espectro do PPI. A banda em 3345 cm⁻¹ é referente tanto ao estiramento da ligação O-H, para o ALG, quanto N-H, para o PPI, nota-se que a banda aparece ligeiramente mais alargada e

deslocada para menores frequências. Este deslocamento indica que os grupamentos $-OH$ presentes nos ácidos urônicos do ALG estão interagindo com os grupos amina do PPI, muito provavelmente por ligação de hidrogênio^{43, 143}. Estes resultados são consistentes com outros escritos em literatura, que afirmam que compósitos formados por PPI e outros polissacarídeos possuem essas interações^{60, 144, 145}.

Para investigar com mais detalhes a presença do ALG na estrutura do PPI, o compósito PPI-ALG foi analisado por espectroscopia Raman. Sendo uma das análises mais usadas para estudo estrutural de polímeros condutores, a principal vantagem da técnica reside na facilidade de preparação da amostra, sendo as análises conduzidas com o pó obtido da síntese do compósito. Os espectros foram adquiridos em diferentes regiões para assegurar a homogeneidade. Os espectros do PPI e do compósito PPI-ALG são apresentados na FIGURA 25 e foram obtidos utilizando a radiação excitante de 632,8 nm (vermelho). Os sinais característicos do PPI estão registrados na TABELA 2^{22, 147-149}.

FIGURA 25 - ESPECTROS RAMAN DO PPI PURO E DO COMPÓSITO PPI-ALG. COMPRIMENTO DE ONDA UTILIZADO DE 632,8 nm.

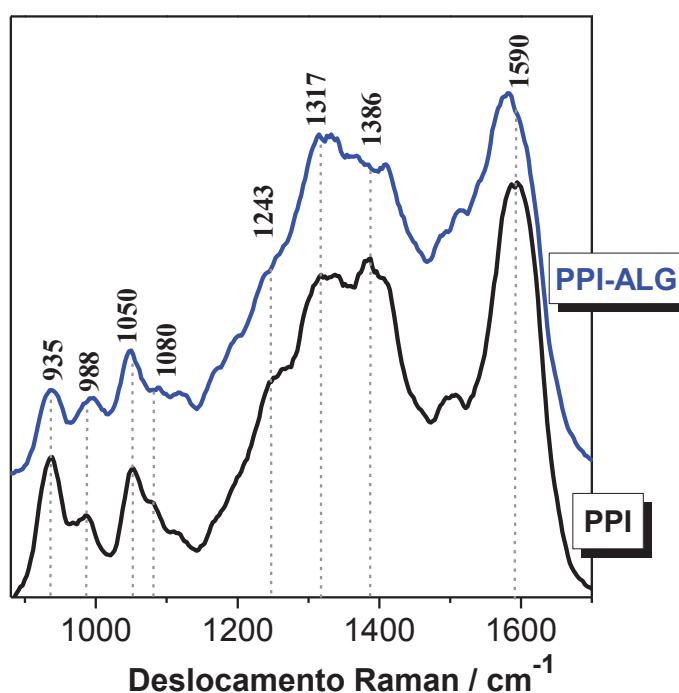


TABELA 2 - PRINCIPAIS MODOS DE VIBRAÇÃO DO PPI SEGUNDO A LITERATURA E ENCONTRADOS NESTE TRABALHO^{20, 146-148}.

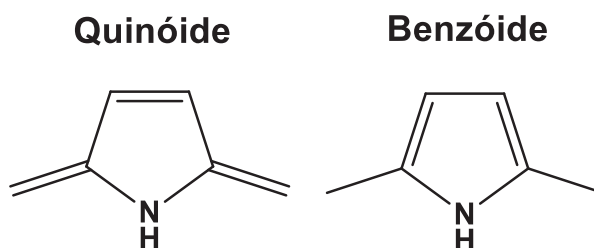
Atribuições e frequência das vibrações/estiramentos / cm ⁻¹			
Amostra	PPI puro	PPI-ALG	Literatura
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1590	1581	1570-1590
δ anel reduzido	1050	1049	1042-1045
δ anel oxidado	1080	1088	1081
δ anel / benzóide	988	994	993-995
$\delta\text{C-H}$ fora do plano / quinóide	935	935	922-935
$\delta\text{N-H}$ no plano	1243	1237	1215-1249

ν - vibração; δ - estiramento.

O PPI foi sintetizado sem o ALG, para efeito de comparação e estudo da alteração da estrutura do PPI na presença do ALG. Não foi possível identificar sinais referentes a presença do ALG no espectro do composto (PPI-ALG), comportamento esperado devido ao efeito de ressonância apresentado pelo PPI. O ALG mostrou sinal de fluorescência quando analisado no Raman, não sendo detectável nenhuma banda, justificando assim o motivo do espectro do mesmo não ser apresentado.

Antes de avaliar os espectros obtidos, mostra-se a estrutura considerada para análise dos resultados é composta pela parte condutora (quinóide) e não condutora (benzóide) do PPI que seguem ilustradas na FIGURA 26¹⁴⁹.

FIGURA 26 - ESTRUTURAS DO PPI.



LEGENDA: esquerda: Forma quinóide.

direita: Forma benzóide.

Os espectros indicam que os materiais possuem um padrão de bandas concordantes com o descrito em literatura para o PPI¹⁴⁷. A princípio, por espectroscopia Raman, avalia-se que o PPI sintetizado na presença e na ausência do ALG são semelhantes, sugerindo que não ocorreu uma modificação drástica na estrutura polimérica do PPI. No entanto, observa-se a diminuição de intensidade das bandas tanto da forma neutra como condutora.

Os espectros apresentam uma banda mais intensa localizada, aproximadamente, em 1590 cm^{-1} , sendo essa representativa da forma quinóide, correspondendo ao estiramento da ligação C=C. No espectro do compósito PPI-ALG esta banda está deslocada para região de menor frequência (1580 cm^{-1}), devido a sobreposição de estados neutro e oxidado do PPI^{146,150}.

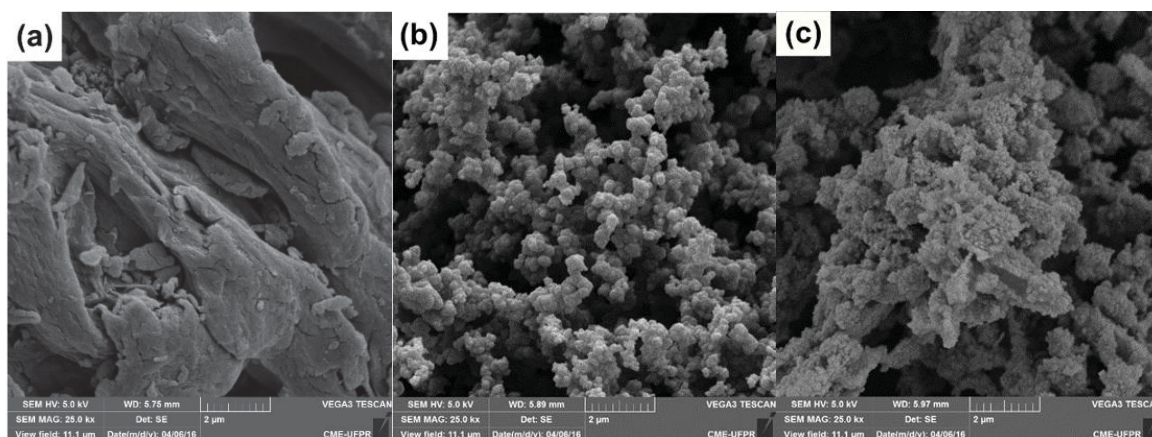
As bandas em 1050 e 1080 cm^{-1} são relacionadas com a deformação C-H no plano e estiramento do anel, respectivamente. A banda em 1050 cm^{-1} é devido a estrutura predominante de espécies neutras e a em 1080 cm^{-1} é devido a estrutura predominante oxidada. A banda em 988 cm^{-1} é associada à deformação dos anéis benzóides e a banda em 935 cm^{-1} é atribuída a deformação dos anéis quinóides, sugerindo que a cadeia polimérica apresenta partes na forma oxidada e outras na forma neutra. A presença dessas bandas é devido ao processo inicial de oxidação que retira elétron da cadeia ocasionando uma deformação do arranjo, e posteriormente formação do polaron. A deformação resulta na perda de planaridade das cadeias, que leva a distorção geométrica, afetando o modo de deformação do anel atribuído à banda em 988 cm^{-1} . A banda quinóide é atribuída à deformação C-H fora do plano característico da forma oxidada localizada em 935 cm^{-1} . As bandas resultantes das vibrações da forma neutra e oxidada do PPI, estão presentes no espectro do compósito PPI-ALG sugerindo a formação de diferentes estados de oxidação^{20, 147, 151}.

O sinal que pode trazer evidências em relação à interação entre o ALG e o PPI é a banda em 1243 cm^{-1} atribuído à deformação N-H no plano^{148, 152}. Observa-se que para o compósito essa banda apresenta um ombro podendo ser um indicativo da interação por ligação de hidrogênio a partir dos grupos -OH do ALG. Quintanilha e colaboradores¹⁵³ atribuíram à vibração N-H da polianilina como sendo a região que sofre influência das ligações de hidrogênio dos grupos -OH do polímero natural goma arábica.

Baseado nas observações descritas acima, sugere-se que o compósito obtido apresenta uma mistura de estruturas no estado neutro e oxidado, indicando que a síntese na presença do ALG permite obter estruturas semelhantes ao PPI puro. O compósito possui estruturas nas formas quinóide e benzóide, em decorrência da presença de defeitos na cadeia polimérica e a intervalos de conjugação diferentes.

A caracterização do compósito seco (ALG-PPI) também foi realizada pela técnica de MEV, possibilitando assim verificar a morfologia do compósito formado e compará-lo com seus precursores PPI e ALG (FIGURA 27). O ALG puro (FIGURA 27(a)) apresenta estrutura sem forma definida. O PPI puro (FIGURA 27(b)) apresenta estrutura globular característica do PPI, com diâmetro aproximado de 300 ± 45 nm¹⁵⁴. Na FIGURA 27(c) observa-se que o compósito PPI-ALG manteve a estrutura globular similar ao PPI puro, com glóbulos de diâmetro menores aproximado de 120 ± 25 nm, distribuídos homogeneamente sobre a matriz, provavelmente devido a polimerização mais lenta em consequência da presença do ALG que atua como estabilizante do PPI. Estes resultados corroboram com os resultados obtidos por MET que evidenciaram a formação de partículas de PPI ao redor de partículas de ALG. Comportamento semelhante foi observado por Ma e colaboradores⁷⁹ que sintetizaram nanoesferas de PPI usando ALG como agente modulador estrutural para aplicação em supercapacitores.

FIGURA 27 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV.



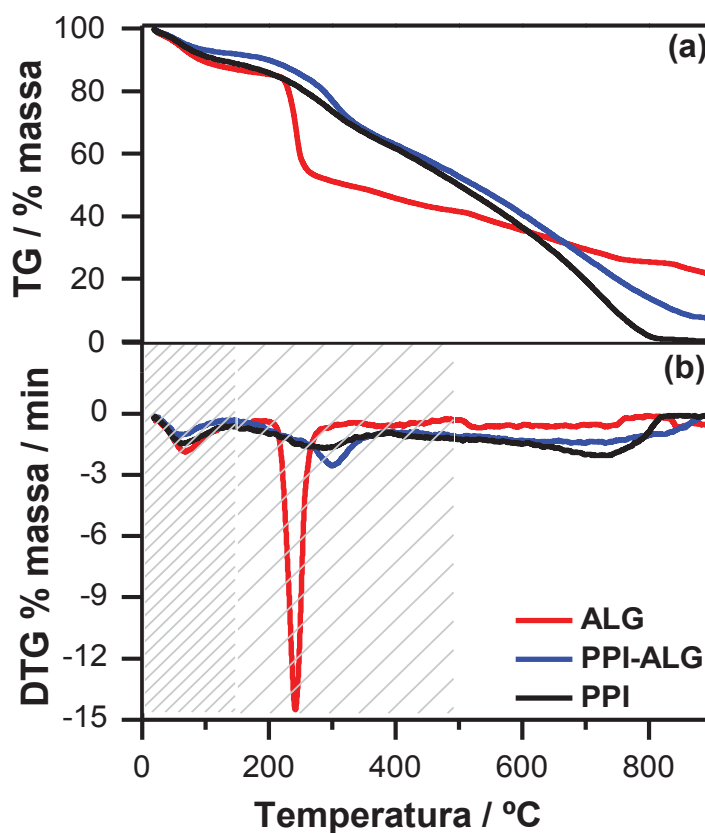
LEGENDA: a) ALG puro;

b) PPI puro;

c) Compósito PPI-ALG.

A caracterização do sólido obtido após a centrifugação da dispersão do compósito PPI-ALG também foi realizada pela técnica de análise TG. As curvas de TG/DTG obtidas sob atmosfera de nitrogênio para o ALG puro, PPI puro e compósito PPI-ALG são apresentados na FIGURA 28(a-b), respectivamente. Na TABELA 3 são apresentados os intervalos de temperatura, atribuição dos eventos observados e perdas de massa envolvidas na decomposição do ALG, PPI e PPI-ALG.

FIGURA 28 - ANÁLISES DE TG PARA AS AMOSTRAS DE ALG, PPI E PPI-ALG. EXPERIMENTOS REALIZADOS SOB FLUXO DE N₂ E RAMPA DE AQUECIMENTO DE 10°C min⁻¹ DE 25°C A 900°C.



LEGENDA: a) Perda de massa em função da temperatura;
b) 1º derivada (DTG).

TABELA 3 - INTERVALOS DE TEMPERATURA, ATRIBUIÇÃO DOS EVENTOS TÉRMICOS E PERDA DE MASSA OBSERVADOS NAS CURVAS TG/DTG DO ALG, PPI E PPI-ALG.

Amostra	ALG	PPI	PPI-ALG
% Δm (até 150°C)	12,7	11,2	7,9
% Δm (150-500°C)	45,4	38,8	39,2
Resíduo (%)	22,0	0,0	7,74
T máx. (1)	68	63	58
T máx. (2)	241	272	299

O ALG puro sofreu decomposição térmica em ~68°C referente à liberação de moléculas de água fracamente adsorvidas, sendo que a perda de massa associada a esse evento ocorre em uma temperatura superior ao das outras amostras, devido à forte interação entre as moléculas de água e a estrutura do ALG, resultante do seu caráter hidrofílico. O segundo evento em ~241°C pode estar associado ao rompimento de ligações glicosídicas, descarbonilação e descarboxilação e

desidratação dos anéis sacarídeos, liberando H_2O e CO_2 e outros compostos moleculares pequenos¹⁵⁵, restando, a 800°C , 22% de resíduo, provavelmente de carbonato de sódio (Na_2CO_3) e óxido de sódio (Na_2O)¹⁵⁶.

O PPI puro apresentou três eventos de perda de massa em $\sim 63^\circ\text{C}$, 272°C e 728°C , o primeiro associado a perda de água e os outros a processos de degradação da cadeia. O segundo evento, em 272°C , é mais alargado entre as amostras isso significa que a perda de massa associada a esse evento se estende por uma faixa longa de temperatura. Não foi observado resíduo a 800°C ^{157, 158}.

Para o compósito PPI-ALG a perda de moléculas de água ocorreu em $\sim 58^\circ\text{C}$, o que sugere que a água adsorvida é mais facilmente retirada da estrutura do compósito quando comparado com o PPI ou o ALG. A degradação das cadeias de ALG ocorre em $\sim 299^\circ\text{C}$, temperatura superior ao do ALG puro, o que pode ser um indício da interação entre o ALG e o PPI. Por outro lado, a perda de massa do PPI ($\sim 272^\circ\text{C}$) ocorre em temperatura inferior ao do compósito, assim o principal efeito do ALG na estabilidade térmica do PPI-ALG é observado na faixa de temperatura de 150 a 500°C . A quantidade de resíduo à 800°C foi de 7,7 %.

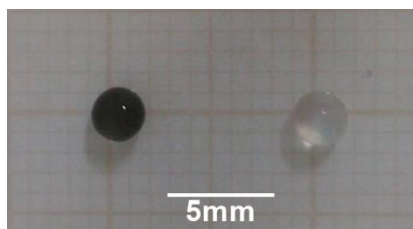
Comportamento semelhante foi observado por Zhang e colaboradores⁸³ para nanocompósitos de ALG e PPI, polimerizados quimicamente. A presença da ALG aumentou a estabilidade térmica do nanocompósito, deslocando a perda de massa para temperaturas superiores ao PPI e ALG puro, isso porque a adição do ALG melhora a grau de polimerização para PPI, resultando em maior estabilidade térmica do nanocompósito.

Segundo os dados de TG/DTG a maior estabilidade térmica do compósito PPI-ALG é verificada devido a menor taxa de perda de massa. O ALG é a amostra que mais rapidamente se degrada. Em contrapartida, o PPI apresenta comportamento intermediário entre o ALG e PPI-ALG. Esses resultados obtidos por análise térmica corroboram com os resultados de FTIR e Raman, o que nos possibilita inferir o uso do ALG como estabilizante para evitar a precipitação do PPI, visto que o compósito apresentou uma estabilidade térmica superior ao PPI. Além disso, a interação por ligações de hidrogênio entre o PPI e ALG conduz à formação de uma morfologia modificada, como observado nos resultados de microscopia, resultando assim em um perfil de degradação térmica alterado.

5.2 FORMAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

Nesta parte trabalho as dispersões obtidas na presença do ALG foram reticuladas e moduladas com diferentes formas e tamanhos de acordo com a caracterização e aplicação proposta. Nesta etapa, os hidrogéis foram obtidos na forma de *beads* através do gotejamento da dispersão de ALG ou do compósito PPI-ALG em solução CaCl_2 3% e os *beads* formados apresentam tamanho aproximado de 2,38 e 2,47 mm para o PPI-ALG e ALG, respectivamente, como apresentado na FIGURA 29.

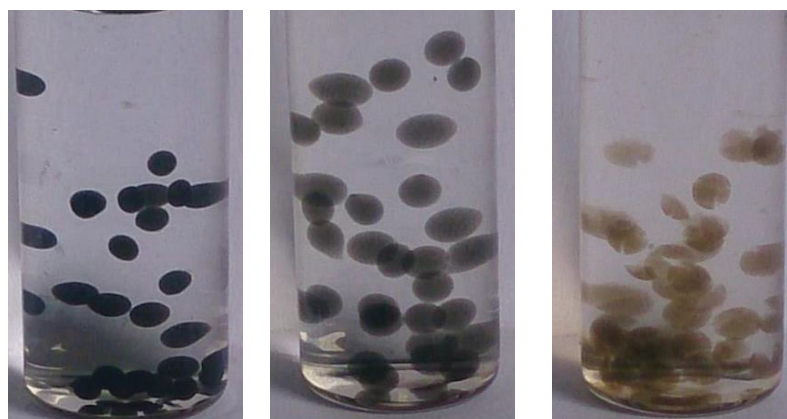
FIGURA 29 - *BEADS* OBTIDOS A PARTIR DA DISPERSÃO DO COMPÓSITO E ALG PURO. RETICULADOS NA PRESENÇA DE CaCl_2 3 % E EM TEMPERATURA AMBIENTE ($\sim 20^\circ\text{C}$).



LEGENDA: esquerda: *beads* do compósito PPI-ALG;
direita: *beads* de ALG puro.

A fim de avaliar a integridade dos *beads* formados, foram realizados testes de estabilidade em diferentes meios: HCl (pH 1,0), NaCl (pH 6,0) e NaOH (pH 12,0), todas as soluções foram preparadas na mesma concentração $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. A estabilidade dos *beads* foi avaliada com o tempo nos diferentes pHs (FIGURA 30(a-c)), onde foi possível observar que a estrutura dos *beads* é relativamente estável em pH 1,0, facilmente intumescido em pH 6,0, porém desintegra-se sob condições alcalinas (pH 12,0).

FIGURA 30 - ESTABILIDADE DOS *BEADS* DO COMPÓSITO PPI-ALG EM DIFERENTES MEIOS COM A MESMA FORÇA IÔNICA ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$). TEMPERATURA AMBIENTE ($\sim 20^\circ\text{C}$). IMAGENS OBTIDAS ÁPOS 4 DIAS DE IMERSÃO DOS *BEADS*.



LEGENDA: esquerda: Solução ácida pH 1,0;
centro: Solução salina pH 6,0;
direita: Solução básica pH 12,0.

Comportamento semelhante foi relatado por Fundueanu e colaboradores¹⁵⁹, que produziram *beads* de ALG em excesso de cálcio, equilibradas em diferentes pHs ácidos (pH 2 e 1). Eles mostraram que o cálcio é deslocado da rede polimérica, e mesmo na ausência deste íon, os *beads* permanecem estáveis com quase o mesmo grau de intumescimento e porosidade. Este resultado foi interpretado baseado na estabilização de uma estrutura tridimensional por redes de ligações de hidrogênio. A adição de NaOH induz os *beads* a um aumento progressivo na sua porosidade, seguido pela dissolução e consequente solubilização do hidrogel. Aos mesmos resultados chegaram Acarturk e Takka¹⁶⁰, sobre a influência do pH na estabilidade dos *beads*, onde as estruturas em gel de alginato eram relativamente estáveis em pH ácido, mas intumescem e desintegram sob condições alcalinas suaves.

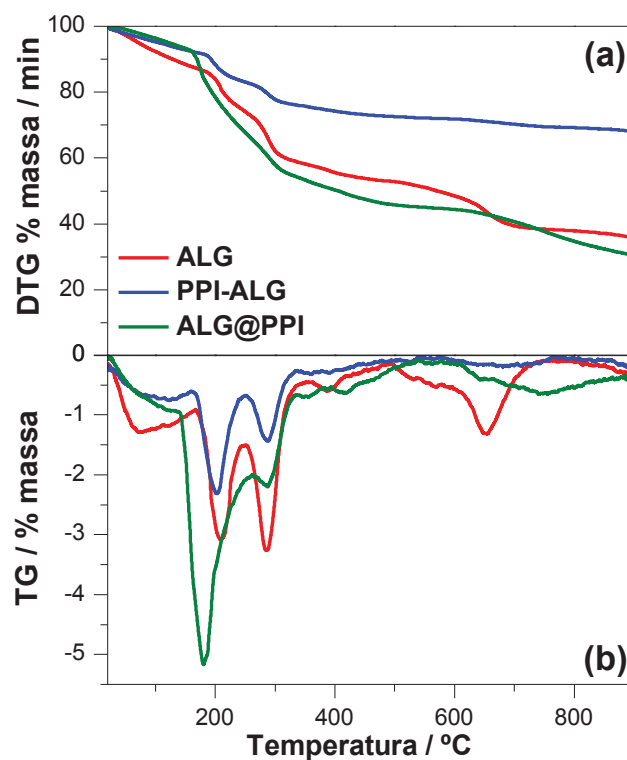
Os resultados até agora apresentados sugerem a obtenção de um material compósito que apresenta o sinergismo dos seus precursores (PPI e ALG). Diante disto, uma aplicação interessante dos hidrogéis na forma de *beads* seria como fase extratora, pois o hidrogel apresenta em sua estrutura polimérica vários sítios hidrofílicos e os polímeros condutores apresentam diferentes interações dos seus grupos multifuncionais com os analitos²⁷.

5.2.1 Caracterização dos discos de hidrogel

Para a aplicação como fase extratora, três diferentes hidrogéis foram avaliados: ALG puro, compósito PPI-ALG (PPI polimerizado na presença do ALG) e ALG@PPI (PPI polimerizado na superfície dos hidrogéis de ALG). Pela facilidade de operação os testes de caracterização físico-química foram realizados com os hidrogéis na forma de discos (FIGURA 16). Os hidrogéis foram avaliados quanto a sua estrutura, morfologia e estabilidade térmica, sendo que testes de GI em diferentes meios e perda de água em diferentes temperaturas foram investigados.

O comportamento termogravimétrico dos hidrogéis de ALG puro, PPI-ALG e ALG@PPI foram analisados comparativamente (FIGURA 31). Na TABELA 4 são apresentados os intervalos de temperatura, atribuição dos eventos observados e perdas de massa envolvidas na decomposição dos hidrogel ALG puro, PPI-ALG e ALG@PPI.

FIGURA 31 - ANÁLISES DE TG PARA OS HIDROGÉIS DE ALG, PPI-ALG E ALG@PPI. EXPERIMENTOS REALIZADOS SOB FLUXO DE N₂ E RAMPA DE AQUECIMENTO DE 10°C min⁻¹ DE 25°C A 900°C.



LEGENDA: a) Perda de massa em função da temperatura;
b) 1º derivada (DTG).

TABELA 4 - INTERVALOS DE TEMPERATURA, ATRIBUIÇÃO DOS EVENTOS TÉRMICOS E PERDA DE MASSA OBSERVADOS NAS CURVAS TG/DTG PARA OS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI.

Amostra	ALG	PPI-ALG	ALG@PPI
% Δm (até 160°C)	12,7	7,7	7,4
% Δm (160-250°C)	25,9	17,0	32,1
% Δm (250-350°C)	41,9	24,4	46,6
Resíduo (%)	30,3	67,9	35,8
T máx. (1)	75,4	88,6	92,5
T máx. (2)	209,3	202,1	182,4
T máx. (3)	286,3	287,6	288,9
T máx. (4)	652,3	684,7	751,7

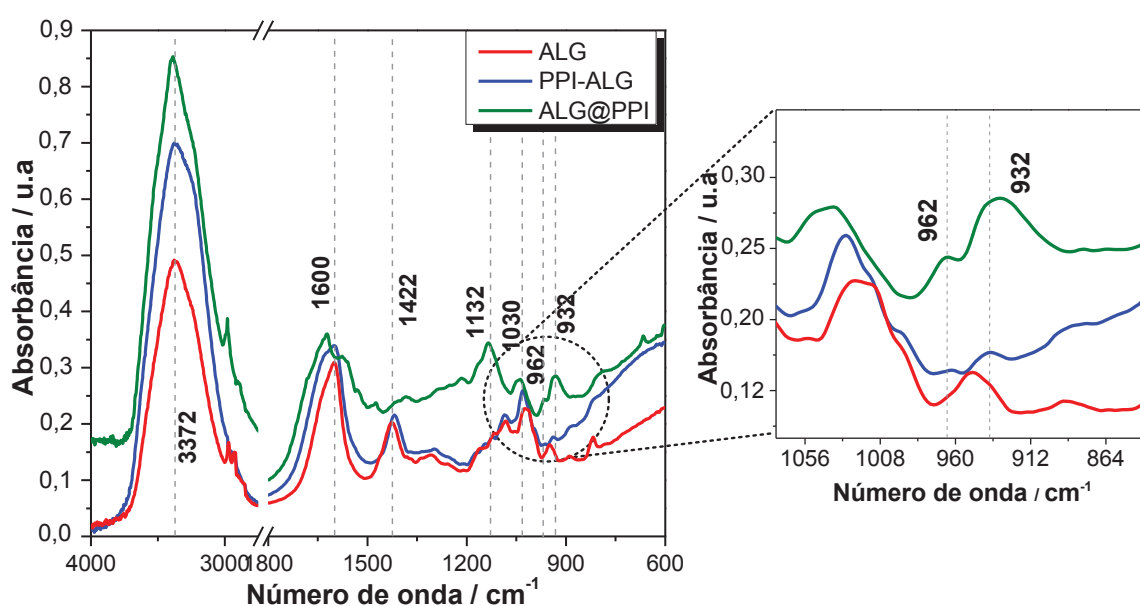
A curva de DTG mostrou eventos de perda de massa comuns aos três hidrogéis, associados, respectivamente, à perda de água adsorvida (até 160°C). A curva do hidrogel ALG puro mostrou eventos de perda de massa entre 165-250°C, 250-340°C e 340-800°C com ocorrência três temperaturas máximas em torno 209,3, 286,3 e 652,3°C (TABELA 4). Os eventos de perda de massa entre 165-250°C e 250-340°C são atribuídos à dessorção e degradação preliminar do ALG. O evento entre 340-750°C resulta da posterior degradação térmica dos resíduos formados^{155, 161}. O hidrogel ALG@PPI apresentou dois eventos de perda. O primeiro deles em 182,4°C, que pode ser relacionado a degradação das cadeias do PPI e do ALG, devido a intensidade do evento. Enquanto que o segundo evento de perda de massa, ocorre em 751,7°C devido ao processo de degradação das cadeias do PPI. O hidrogel PPI-ALG apresentou comportamento semelhante à degradação do hidrogel ALG puro, porém, a presença do PPI é identificada no hidrogel pelos valores temperatura máxima (TABELA 4) que se aproximam dos hidrogéis ALG@PPI. Para o hidrogel ALG@PPI a presença do ALG fica evidente no evento de perda de massa entre 350-900°C que se mostra de forma mais alargada que para o ALG puro e o PPI-ALG, o que pode estar associado tanto com a degradação do PPI como do ALG⁴⁸.

A maior estabilidade térmica segundo os dados de TG/DTG é do hidrogel PPI-ALG verificada devido à menor taxa de perda de massa. O hidrogel ALG@PPI é a amostra que degrada mais rapidamente, provavelmente devido a maior quantidade do polímero condutor, e o hidrogel apenas de ALG apresenta comportamento intermediário entre os hidrogéis avaliados. Os dados de TG indicam que a estabilidade térmica do hidrogel PPI-ALG pode estar diretamente relacionado ao processo de polimerização do PPI que foi realizado na presença do ALG, resultados

também observados por Basavaraja⁷² e Darzi¹⁴⁴ no que se refere a formação de materiais compósitos.

Análises por FTIR-ATR e MEV foram realizadas para investigar a estrutura e morfologia dos hidrogéis. Na FIGURA 32 estão apresentados os espectros de FTIR-ATR dos hidrogéis ALG, PPI-ALG e ALG@PPI, onde observou-se as bandas características do ALG e do PPI.

FIGURA 32 - ESPECTROS DE FTIR-ATR DOS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI (GRÁFICO PRINCIPAL). ESPECTRO DAS BANDAS QUE INDICAM A POLIMERIZAÇÃO DO PPI NO HIDROGEL PPI-ALG (INSERTO).

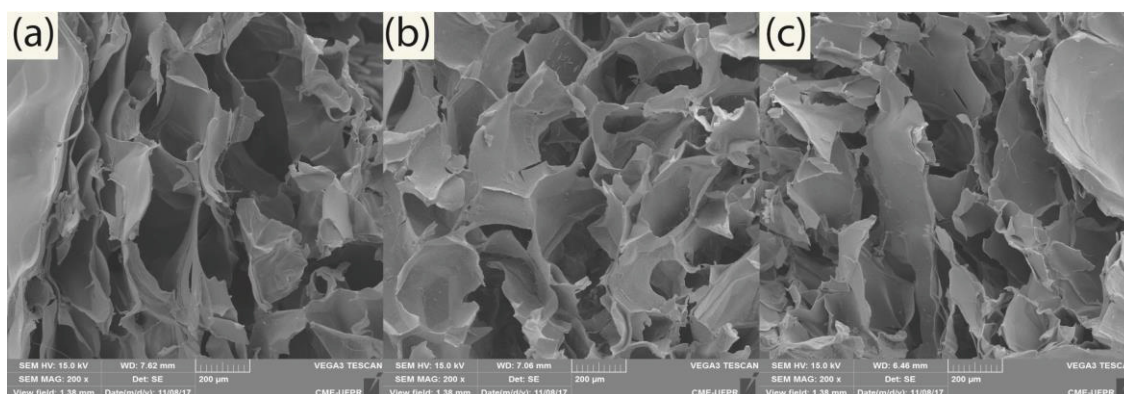


No espectro do ALG@PPI as bandas em 3386, 1622, 1132 e cm^{-1} são atribuídas ao estiramento simétrico das ligações N-H, C-C e C-N, respectivamente, correspondente as vibrações do anel de PI^{141, 162}. Para o hidrogel ALG, as bandas em 3372, 1600, 1422 e 1024 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento das ligações -OH, -COO- (assimétrico), -COO- (simétrico) e C-O-C, respectivamente¹³⁵. Comparando os espectros do hidrogel ALG e do hidrogel compósito PPI-ALG (linha vermelha e azul), observa-se que existe uma sobreposição das bandas, o que pode ser indicativo de que o ALG está em excesso no compósito. No entanto, as bandas em 932 cm^{-1} e 962 cm^{-1} (inserto) são atribuídas às vibrações de deformação fora do plano C-H e a vibração de deformação do anel fora do plano C-C, respectivamente, sugerindo a polimerização do PI. Esta interpretação também é consistente com o resultado de

TG/DTG que sugere maior conteúdo de ALG no hidrogel PPI-ALG e no hidrogel ALG@PPI maior teor de PPI concentrado na superfície do material.

Para observar a estrutura porosa dos hidrogéis utilizou-se o processo de liofilização. As imagens de MEV dos hidrogéis liofilizados são apresentadas na FIGURA 33(a-c). Os hidrogéis apresentam morfologia folheada e a matriz é extremamente porosa, porém as formas são pouco definidas, o que pode ser resultado do colapso da estrutura durante a preparação das amostras. O tamanho médio dos poros para os hidrogéis de ALG, PPI-ALG e ALG@PPI foram 260, 213 e 259 μm , respectivamente. Comparativamente, não foi observado diferenças significativas de tamanho e morfologia dos poros para os hidrogéis avaliados. É importante notar que a porosidade liofilizada não representa a porosidade hidratada, uma vez que o processo de liofilização cria novos poros¹⁶³.

FIGURA 33 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV PARA OS HIDROGÉIS LIOFILIZADOS.



LEGENDA: a) hidrogéis de ALG;
b) hidrogéis de PPI-ALG;
c) hidrogéis de ALG@PPI.

A estabilidade dos hidrogéis foi avaliada ao longo do tempo utilizando soluções com diferentes pHs (1,0, 6,0 e 12,0). Como discutido anteriormente os hidrogéis contendo ALG são relativamente estáveis em meio ácido, intumescem facilmente em meio salino e desintegram sob condições alcalinas. Portanto, solução de HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0) solução NaCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 6,0) e água ultrapura foram selecionadas para este estudo, uma vez que o hidrogel é mais estável nesses meios.

O GI do hidrogel é dependente de diversos fatores como estrutura química, massa molar, composição e grau de reticulação da matriz polimérica⁵⁹. O papel do pH na regulação da sorção de água na rede polimérica é de grande importância, pois uma mudança no pH do meio de intumescimento geralmente resulta em uma mudança nos volumes livres acessíveis às moléculas de água penetrantes que, por sua vez afetam as características de intumescimento dos hidrogéis¹⁶⁴. O GI dos hidrogéis ALG, PPI-ALG e ALG@PPI foram avaliadas em diferentes meios (FIGURA 34). A TABELA 5 apresenta os valores de intumescimento para os meios avaliados.

FIGURA 34 - GRAU DE INTUMESCIMENTO (% m/m) DOS HIDROGÉIS EM DIFERENTES pHs: ÁGUA ULTRAPURRA E SOLUÇÕES DE HCl (pH 1,0) E NaCl (pH 6,0) 0,1 mol L⁻¹ (n= 3).

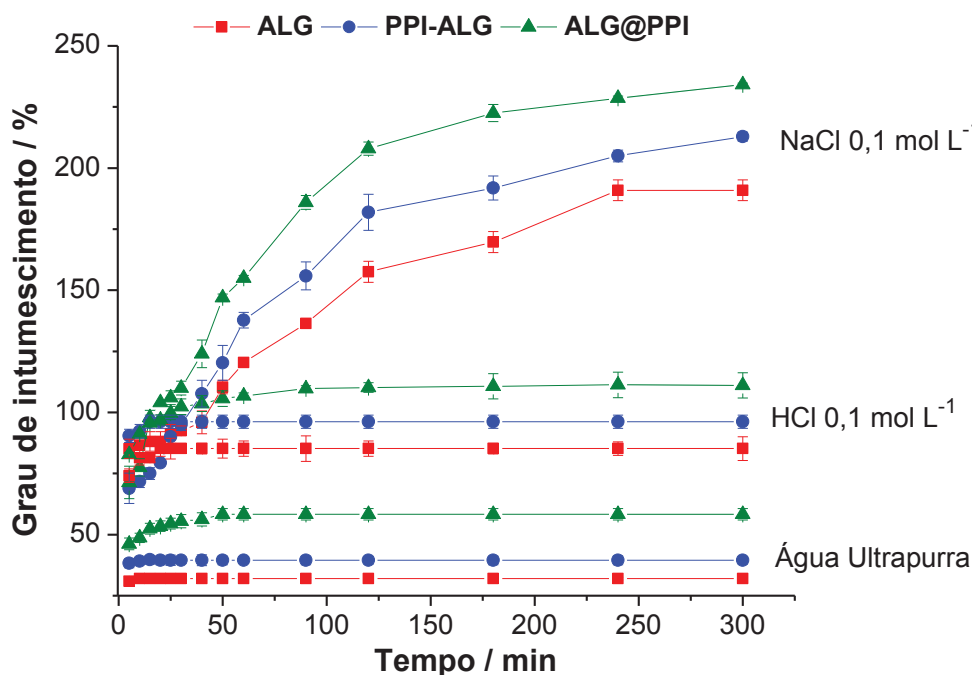


TABELA 5 - VALORES DO GRAU DE INTUMESCIMENTO PARA OS HIDROGÉIS ALG, PPI-ALG E ALG@PPI EM ÁGUA ULTRAPURA, HCl E NaCl 0,1 mol L⁻¹ APÓS 300 min.

Hidrogel	Hidrogéis					
	ALG		PPI-ALG		ALG@PPI	
	GI (%)	GI (g/g)	GI (%)	GI (g/g)	GI (%)	GI (g/g)
Água ultrapura	32,4	1,34	39,3	1,41	68,3	1,73
HCl 0,1 mol L ⁻¹	84,5	1,85	95,9	1,96	110,86	2,22
NaCl 0,1 mol L ⁻¹	190,8	2,74	212,6	3,38	234,3	3,48

O GI foi aproximadamente 4,9 – 2,2 vezes maior quando se usou solução de NaCl 0,1 mol L⁻¹ em comparação com a água ultrapura e HCl 0,1 mol L⁻¹ para todos os materiais utilizados (FIGURA 34). Os hidrogéis incham mais em meio ácido do

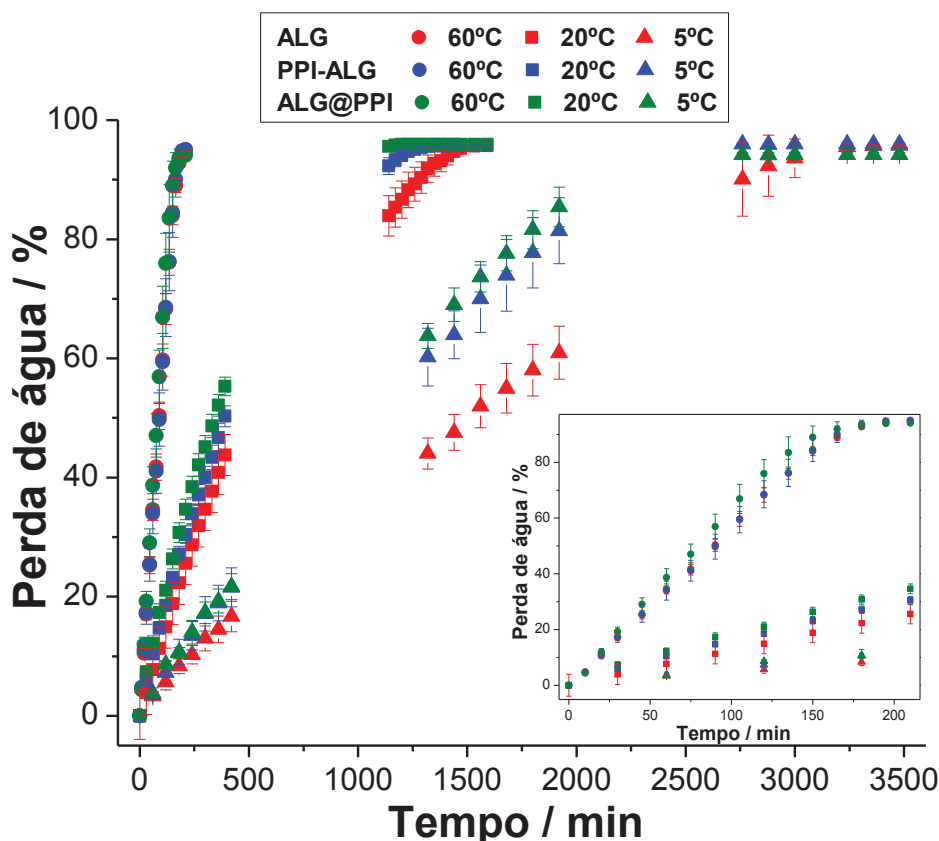
que em água ultrapura. Em meio ácido, os íons Ca^{2+} presentes nos grupos $-\text{COO}-\text{Ca}-\text{OOC}-$ do Ca-ALG foram substituídos por H^+ para formar grupos $-\text{COOH}$ ¹⁵⁹. Nestas condições, a rede polimérica de Ca-ALG se decompõe parcialmente, aumentando a mobilidade dos segmentos poliméricos que interagem mais facilmente com o solvente. Em meio neutro, as concentrações de H^+ e OH^- são equivalentes.

Segundo Sriamornsak e colaboradores¹⁶⁵, quando os hidrogéis encontram-se em contato com o meio aquoso, vários processos ocorreram simultaneamente. A superfície do hidrogel é molhada pelo meio e as moléculas de ALG são hidratadas, lentamente desemaranhadas e os hidrogéis intumescidos. No entanto, a expansão do hidrogel devido à penetração de água é limitada pela extensão do emaranhamento e pela força de retração dentro da rede gelificada. Este último é influenciado pela rigidez do polissacarídeo, a extensão da reticulação de cálcio e quaisquer associações inter ou intramoleculares adicionais. Espera-se que uma redução na extensão da reticulação leve à redução da força retratora e permita que mais água seja absorvida¹⁶⁵. Portanto, o maior intumescimento do hidrogel PPI-ALG pode ser devido ao menor número de ligações cruzadas de cálcio associadas a uma estrutura porosa. Estes diferentes graus de intumescimento mostram que existem diferenças na porosidade destes hidrogéis e que o grau de intumescimento é fortemente influenciado pela porosidade. Géis com um tamanho de poro grande podem absorver mais água à temperatura ambiente e exibir uma taxa de resposta rápida frente a mudanças de temperatura.

A sinerese é conhecida como o processo de expulsão de água devido à contração espontânea da rede de gel como resultado do estresse térmico¹⁶⁶. Na FIGURA 35 pode ser visto que quando os hidrogéis foram submetidos a três temperaturas diferentes, a 5°C, 20°C e 60°C, estes perderam água a uma taxa máxima de 95% em peso. A aparente característica linear das curvas também indica uma taxa de evaporação constante nas temperaturas. A perda de água foi monitorada até atingir um patamar relacionado ao equilíbrio termodinâmico entre a rede e o solvente. O equilíbrio de massa foi obtido após 50 h para as amostras que estavam no refrigerador (5°C), aproximadamente 20 h para as amostras que estavam em temperatura ambiente (20°C) e 3 h para as amostras que estavam na estufa a 60°C. Para os hidrogéis ALG puro, PPI-ALG e ALG@PPI após a perda de

água, foi observada uma massa final de 21, 22 e 18 vezes menor que a massa inicial, respectivamente.

FIGURA 35 – GRÁFICO DA PERDA DE ÁGUA (% COM RELAÇÃO AO PESO) DOS HIDROGÉIS DE ALG (VERMELHO), PPI-ALG (AZUL) E ALG@PPI (VERDE) EM TRÊS TEMPERATURAS DIFERENTES: 60°C (CIRCULOS), 20°C (QUADRADOS) E 5°C (TRIÂNGULOS). INSERTO DA PERDA DE ÁGUA PARA TEMPERATURA DE 60°C (n=3).



Nas temperaturas avaliadas, a presença do PPI no hidrogel acelerou a migração do solvente para fora da rede de hidrogel, isso pode ser devido ao menor grau de reticulação do ALG com os íons Ca^{2+} e maior quantidade de ligação do hidrogênio com o PPI. Os resultados evidenciam a formação de uma rede menos compacta no hidrogel contendo PPI (PPI-ALG e ALG@PPI) obtendo assim um hidrogel mais poroso, aliado ao seu caráter pouco hidrofílico, sendo mais susceptível à perda de água nas temperaturas avaliadas.

Os valores de perda de água são superiores aos do GI, para todos os hidrogéis (ALG, PPI-ALG e ALG@PPI) revelando que os processos de perda/absorção de água não são reversíveis. O processo físico de perda de água e a subsequente tentativa de intumescimento podem ser considerados apenas

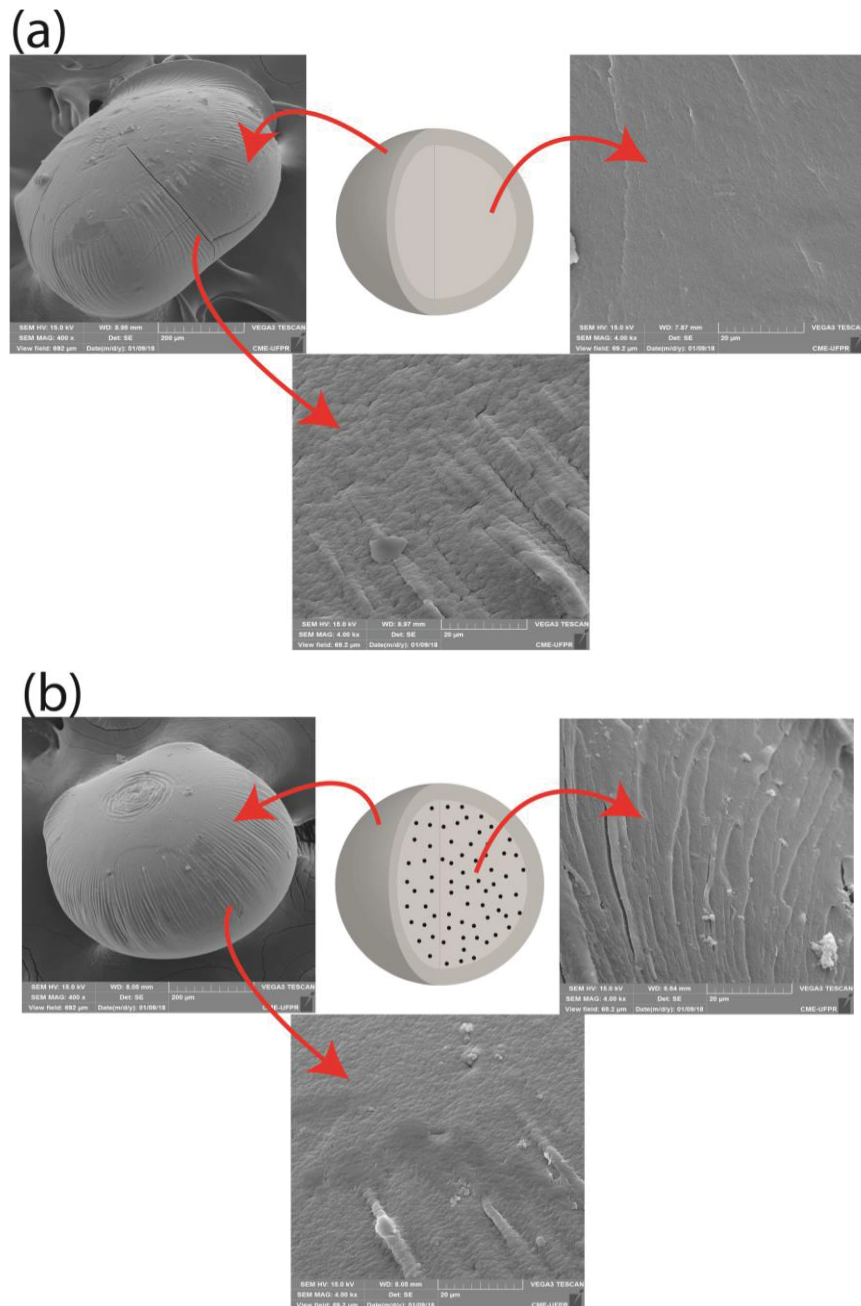
parcialmente reversíveis, o que caracteriza os hidrogéis sofreram deformação do tipo plástica, onde não há recuperação da forma original¹⁰⁵.

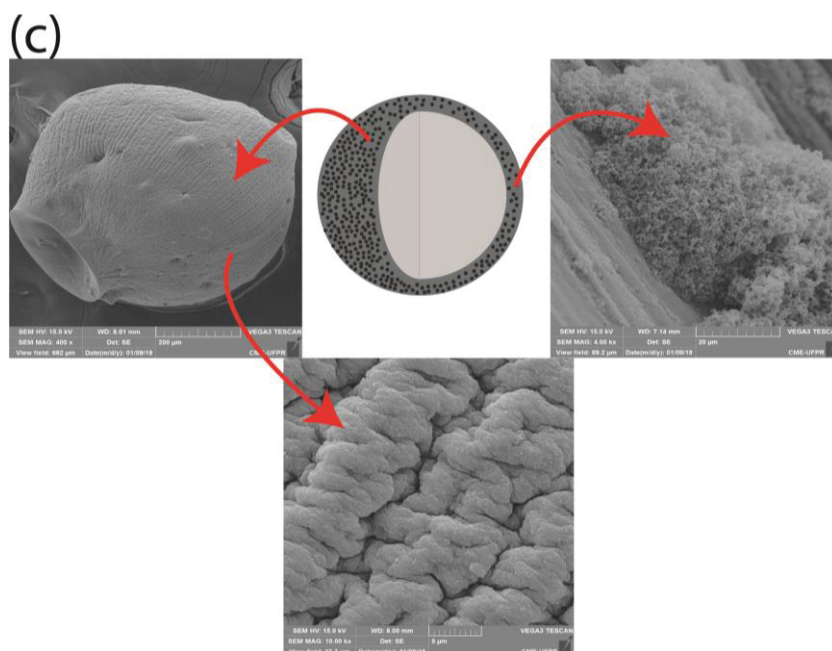
Combinando os resultados da perda de água e grau de intumescimento pode-se inferir que a interação do ALG e o PPI resultou em hidrogéis com uma rede mais porosa e que sofrem deformação plástica. Resultados semelhantes foram encontrados por Kashi e colaboradores¹⁶³ que desenvolveram um novo hidrogel biodegradável, eletroativo e injetável, destinado à regeneração tecidual da cartilagem por quitosana e PPI. Três diferentes concentrações de oligômeros de PPI e quitosana foram preparadas, 0,05, 0,1 e 0,15 (m/m). Os testes de grau de intumescimento desses hidrogéis indicou um aumento no intumescimento com o aumento na concentração dos oligômeros de PPI. Este resultado pode ser devido à diminuição nos grupos amina livres das cadeias de quitosana como resultado do aumento no conteúdo de oligômeros de PPI o que diminui a densidade de reticulação¹⁶⁷. Assim, a maior concentração de oligômeros de PPI propicia a formação de uma estrutura mais porosa oferecendo mais espaço para o armazenamento de água aumentando o grau de intumescimento desses hidrogéis.

Uma das propostas desse trabalho é a aplicação dos *beads* de hidrogel compósitos baseados em ALG e PPI em sistemas de sorção de contaminantes de preocupação emergente. A quantidade de água presente na rede tridimensional dos hidrogéis, alta porosidade e a superfície rugosa comprovadas por MEV são características importantes para aplicação dos *beads* em processos de extração, pois permite prever qual *bead* possui maior área superficial e inferir maior probabilidade de interação com os analitos em meio aquoso com a capacidade de sorção dos analitos, ou seja, a capacidade de interagir com substâncias no interior e na superfície do hidrogel.

No que diz respeito à morfologia dos hidrogéis, o processo de secagem desempenhou um papel importante na característica superficial dos *beads*. FIGURA 36 ilustra a morfologia no interior e na superfície dos *beads* de ALG, PPI-ALG e ALG@PPI, comprovado com imagens de MEV.

FIGURA 36 – ILUSTRAÇÃO DA FORMAÇÃO DOS *BEADS* E IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV DA SUPERFÍCIE E DO INTERIOR DOS HIDROGÉIS.





LEGENDA: a) hidrogéis de ALG;
b) hidrogéis de PPI-ALG;
c) hidrogéis de ALG@PPI.

Após a secagem os *beads* de ALG apresentam estrutura lisa internamente e superficialmente (FIGURA 36(a)). Nos *beads* de PPI-ALG, as partículas de PPI foram distribuídas de forma aleatória na matriz de ALG que apresentou uma superfície rugosa (FIGURA 36(b)). Os *beads* ALG@PPI (FIGURA 36(c)) apresentaram uma superfície mais rugosa que o ALG puro e o PPI-ALG, indicando que o PPI foi bem incorporado e reveste completamente a superfície dos *beads* de ALG.

5.3 APLICAÇÃO DOS *BEADS* DE HIDROGÉIS COMO FASES DE EXTRAÇÃO PARA DETERMINAÇÃO DE ATRAZINA, CAFEÍNA E PROGESTERONA

Os contaminantes de interesse emergentes (CIEs) selecionados para estudo neste trabalho foram a atrazina (ATZ), cafeína (CAF) e progesterona (PRO). Estas espécies foram especialmente selecionadas, dentre os CIEs disponíveis, devido aos seus impactos ocasionados em matrizes ambientais e na saúde pública.

As propriedades físicas e químicas destes compostos são importantes para prever como se dá o transporte e o destino dos mesmos. Uma das propriedades importantes é o coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), que prediz a tendência de

uma substância para distribuir-se entre o octanol, solvente com menor polaridade, e a água, ou seja, o K_{ow} é uma medida representativa da hidrofobicidade da substância¹⁶⁸. Outra propriedade importante dos compostos é o valor do pKa. Onde, o equilíbrio químico envolvendo ácidos e bases, principalmente em meio aquoso, é de fundamental importância, haja vista sua atuação em uma variedade de funções nos organismos vivos, como transporte de elétrons, atividades biológicas e respiração. Pode-se definir o pKa como sendo o valor de pH de uma solução, na qual a concentração da espécie ácida é igual à da básica. Quanto mais ácida a substância, ou seja, quanto maior o constante de dissociação ácida (K_a), menor será o valor de seu pKa, maior a probabilidade de haver desprotonação em solução aquosa em pH neutro¹⁶⁹. Essas informações para os compostos avaliados estão apresentadas na TABELA 6.

TABELA 6 - PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, LOG K_{ow} E pKa, DOS ANALITOS ATRAZINA (ATZ), CAFEÍNA (CAF) E PROGESTERONA (PRO).

Analitos	ATZ	CAF	PRO
log K_{ow}	2,61	0,07	3,87
pKa	1,6	10,0	18,92

Os compostos avaliados apresentam diferentes polaridades, a PRO é o analito de menor polaridade (log K_{ow} = 3,87) e CAF (log K_{ow} = 0,07) é o de maior polaridade. Essa propriedade está diretamente relacionada com a eficiência das fases de sorção avaliadas neste trabalho.

De modo a analisar comparativamente a eficiência de extração, os *beads* dos hidrogéis de ALG, PPI-ALG e ALG@PPI foram avaliados experimentalmente. As extrações foram conduzidas variando o pH da solução contendo os contaminantes em água ultrapura, solução de HCl (pH 1,0) e NaCl (pH 6,0). A FIGURA 37 mostra os cromatogramas obtidos para extração da ATZ, CAF e PRO para as três fases de sorção. A comparação entre as médias das áreas de pico de cada analito de acordo com o tipo de *bead* e o meio de extração são apresentados na FIGURA 38.

FIGURA 37 - CROMATOGRAMAS DE DETERMINAÇÃO DOS CONTAMINANTES EMERGENTES ($0,5 \text{ mg L}^{-1}$), EXTRAÍDOS COM OS BEADS DE HIDROGEL ALG, PPI-ALG E ALG@PPI.

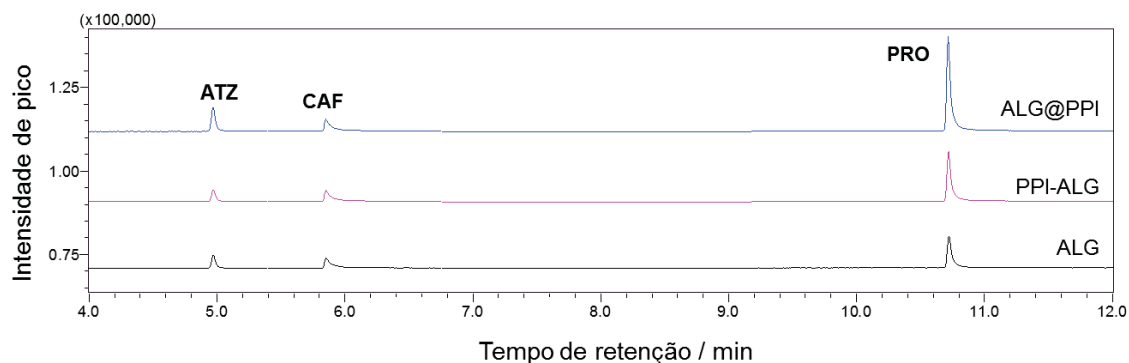
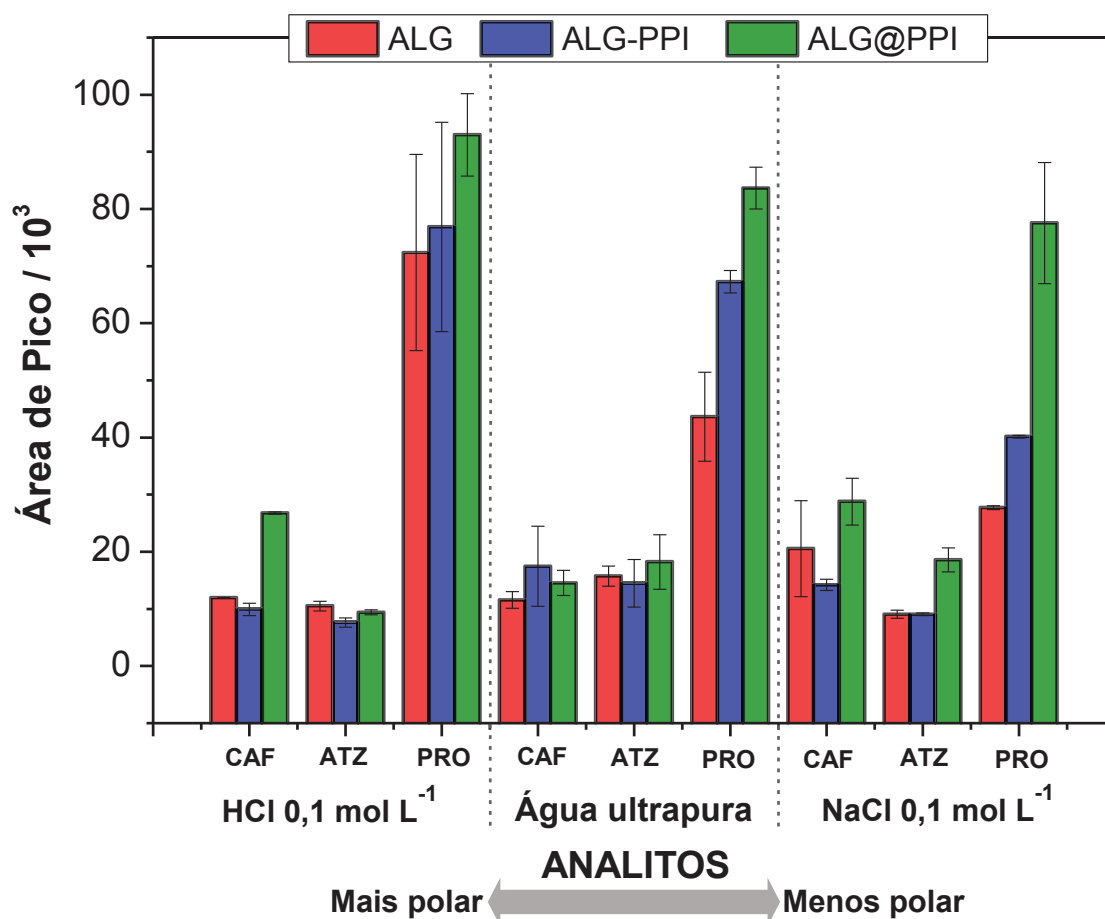


FIGURA 38 - ÁREAS MÉDIAS DOS PICOS CROMATOGRAFÍCOS ($n=2$) PARA OS CONTAMINANTES EMERGENTES ATRAZINA, CAFEÍNA E PROGESTERONA, EXTRAÍDOS UTILIZANDO OS BEADS DE HIDROGEL ALG, PPI-ALG E ALG@PPI EM ÁGUA ULTRAPURA, SOLUÇÃO DE HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ E NaCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. OS ANALITOS ESTÃO DISPOSTOS EM ORDEM DECRESCENTE DE POLARIDADE.



A TABELA 7, apresentada abaixo, mostra a média, a estimativa do desvio padrão (DP) e o desvio padrão relativo (RSD) encontrados para cada um dos compostos (ATZ, CAF e PRO) nos diferentes meios e para cada fase de sorção.

TABELA 7 – RESULTADOS OBTIDOS PARA ATZ, CAF E PRO, PARA AS FASES DE SORÇÃO ALG, PPI-ALG E ALG@PPI NOS MEIOS DE ÁGUA ULTRAPURA, SOLUÇÃO DE HCl 0,1 mol L⁻¹ E NaCl 0,1 mol L⁻¹.

Fase	ALG			PPI-ALG			ALG@PPI		
Analito	CAF	ATZ	PRO	CAF	ATZ	PRO	CAF	ATZ	PRO
Solução HCl 0,1 mol L⁻¹									
Média	11,93	10,5	72,38	9,91	7,63	76,86	26,77	9,40	92,97
DP	0,02	0,83	17,67	1,11	0,81	18,30	0,22	0,47	7,19
RSD (%)	0,17	7,98	23,67	11,22	10,6	23,81	0,82	4,97	7,73
Água Ultrapura									
Média	11,54	15,75	43,63	12,44	14,45	67,30	14,54	18,21	83,65
DP	1,45	1,75	7,77	0,06	4,16	1,96	2,18	4,76	3,67
RSD (%)	12,58	11,13	17,81	0,51	28,81	2,91	15,01	26,11	4,38
Solução NaCl 0,1 mol L⁻¹									
Média	14,77	9,06	27,73	14,21	9,04	40,15	28,46	18,56	77,55
DP	0,27	0,72	0,34	0,97	0,22	0,22	4,54	2,09	10,6
RSD (%)	1,85	7,92	1,25	6,84	2,47	0,54	15,95	11,26	13,66

LEGENDA: ATZ: Atrazina;
CAF: Cafeína;
PRO: Progesterona.

Os *beads* de ALG puro foram capazes de extrair todos os compostos desde CAF, o composto mais polar, com coeficiente de partição octanol/água, $\log K_{ow} = 0,07$ como para PRO o composto menos polar ($\log K_{ow} = 3,87$), indicando que o polissacarídeo contribui para o processo de extração agindo não apenas como suporte, mas também como fase de sorção. Não foi observado grande alteração na eficiência de extração, com o uso de *beads* de compósito PPI-ALG, conforme observado nas áreas de picos dos cromatogramas da FIGURA 38 para os analitos determinados, esses dados de extração são corroborados com a imagem de MEV apresentada na FIGURA 36(b), em que as partículas de PPI estão distribuídas aleatoriamente pela matriz do ALG, isso promove pouca interação entre os analitos e o PPI, resultando em valores de extração similares ao do ALG puro. Em contrapartida, a adição de PPI na superfície dos *beads* de ALG promoveu um aumento na eficiência observado pelas áreas dos picos dos cromatogramas da FIGURA 38. Isso pode ser consequência das interações hidrofóbicas e $\pi-\pi$ ¹⁷⁰ entre o

PPI e os analitos, juntamente com a grande área de superfície do PPI na superfície do alginato, como observado na imagem de MEV da FIGURA 36(c).

Ao comparar os três analitos, todas as fases foram eficientes na extração de PRO, que é o composto menos polar ($\log K_{ow} = 3,87$), sendo observado um aumento com a presença do PPI ou seja, $ALG < PPI < ALG@PPI$, independentemente do meio de extração.

O valor de pH da solução em que os analitos estão concentrados desempenha um papel importante no processo de extração, uma vez que este fator determina os estados existentes dos analitos e dos grupos funcionais ácidos ou alcalinos do sorvente, assim, a eficiência de extração pode ser significativamente influenciada pelo pH¹⁷¹. No entanto, não houve diferença significativa de sorção para a fase ALG@PPI entre os meios de diferentes pHs entre os meios, indicando que a extração foi baseada principalmente em interações π - π do PPI e na grande área de superfície.

O NaCl é comumente adicionado às amostras analíticas para melhorar sua eficiência de extração promovendo o efeito “*salting-out*”¹⁷². No presente estudo, a extração foi realizada com solução de NaCl na concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ para investigar os efeitos do sal na extração. Porém, para as fases de sorção propostas neste trabalho a presença dos íons Na^+ e Cl^- não promoveu um aumento significativo nas áreas de pico dos cromatogramas (FIGURA 38) para os analitos avaliados em meio salino. Segundo Tamer e colaboradores¹⁷³, os filmes de PPI exibem baixa eficiência de extração em solução salina altamente concentrada (superior a $1,5 \text{ mol L}^{-1}$), devido à competição entre os cátions e analitos na superfície da fase, quando avaliada solução salina em baixa concentração, o autor não observou alterações na eficiência de extração.

A precisão foi expressa em termos de desvio padrão relativo (*Relative Standard Deviation* (RSD)) (TABELA 7). Os valores de RSD obtidos em meio ácido para a fase ALG@PPI foram relativamente baixos (0,82% a 7,73%) em comparação com solução salina (11,26% a 15,95%) e água ultrapura (4,38% a 26,11%), indicando maior repetibilidade no conjunto de dados.

A literatura relata o uso do polipirrol como fase de extração para quantificar alguns dos compostos de interesse avaliados neste estudo. Mohammadi e colaboradores¹⁷⁴, determinaram ATZ em amostras de solo e água usando filme de polipirrol dopado com dodecilsulfato (PPI-DS). A fibra PPI-DS proporcionou boa

repetibilidade, simplicidade, boa sensibilidade e tempos curtos de análise para amostras de solo contaminado (200 ng g^{-1}) e amostras de água (100 e 200 ng mL^{-1}). Nezhadali e colaboradores¹⁷¹ relatam a extração seletiva do hormônio PRO em amostras ambientais e biológicas usando o polímero molecularmente impresso, através da oxidação química do PPI e determinação por cromatografia gasosa, obtendo altos limites de detecção e quantificação.

Um estudo que mais se aproxima do proposto nesse trabalho foi conduzido por Bunkoed e colaboradores¹⁰⁷, que preparam um novo sorvente constituído por nanopartículas de magnetita incorporadas em *beads* de alginato e revestidas com PPI (polipirrol/ Fe_3O_4 /alginato) para a extração e pré-concentração de compostos desreguladores endócrinos em amostras de água. O PPI não só melhorou a capacidade de adsorção, mas também a estabilidade e dispersibilidade em solução aquosa. Nesse sentido, os hidrogéis são excelentes plataformas para a extração de vários analitos.

Esses resultados mostram que os hidrogéis preparados a partir de ALG e PPI, apresentam potencial de serem utilizados como fase de extração de materiais orgânicos polares e não-polares em amostras de água ultrapura e também em meio ácido e salino. As três fases foram eficientes na extração dos analitos selecionados neste trabalho, podendo ser usadas como fases de extração anfífila. Porém, quando o PPI foi polimerizado na superfície dos *beads* de ALG promoveu uma maior interação dos analitos com seus grupos multifuncionais.

Os hidrogéis preparados neste trabalho possuem características notáveis que permitem uma diversidade de aplicações. Nessa perspectiva os *beads* de ALG puro e do compósito PPI-ALG foram também avaliados como sistema de liberação, visto que é bem consolidada a aplicação de hidrogéis⁴ e polímeros condutores³⁴ nesse tipo de aplicação.

5.4 AVALIAÇÃO DOS *BEADS* COMO DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO

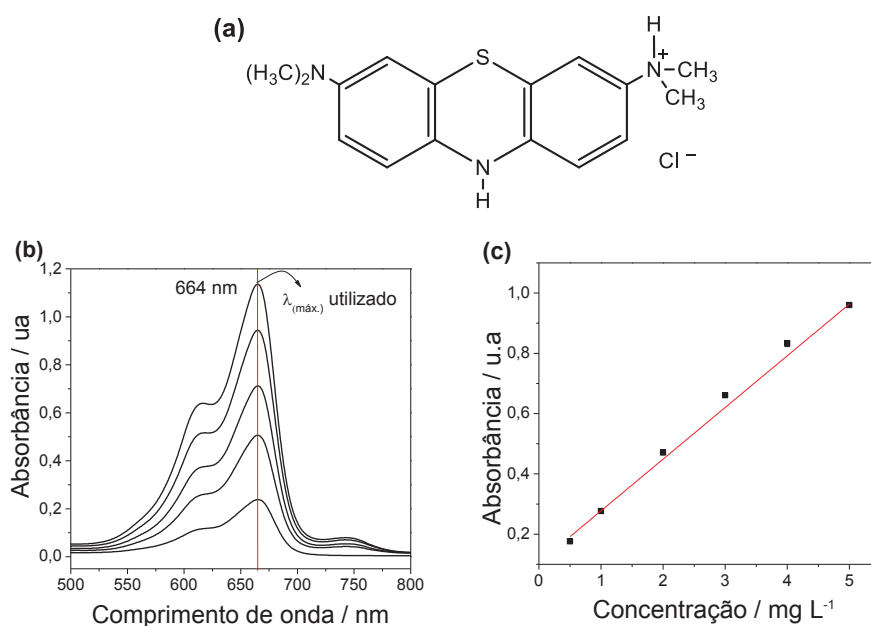
Os *beads* de ALG são um dos suportes mais utilizados para sistemas de liberação de fármacos. O sucesso desse método de encapsulamento se deve à facilidade de preparação e baixo custo do processo. O material a ser encapsulado geralmente é misturado com a solução de ALG e a mistura é gotejada em solução

contendo íons Ca^{2+} , resultando na formação instantânea de micropartículas que prendem o fármaco dentro de uma rede tridimensional¹⁵⁹.

Utilizando o método descrito acima, foram realizados testes de liberação utilizando corante AM e AR, a fim de avaliar a interação destes com o hidrogel compósito PPI-ALG.

O AM (FIGURA 39(a)) escolhido como molécula modelo para os experimentos de liberação é solúvel em água ($\lambda_{\text{máx.}} = 664 \text{ nm}$) e possui massa molar igual $319,85 \text{ g mol}^{-1}$. O AM possui 3 valores de pKa 1,7, 4,5 e 5,9¹⁷⁵. A FIGURA 39(b e c) mostra os espectros de UV-Vis utilizados para construir a curva analítica do AM em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0) eletrólito utilizado para os testes de liberação.

FIGURA 39 – DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO.
 $\text{ABSORVÂNCIA} = 0,1059 + 0,01715 \times \text{CONCENTRAÇÃO}$, $R^2 = 0,998$.

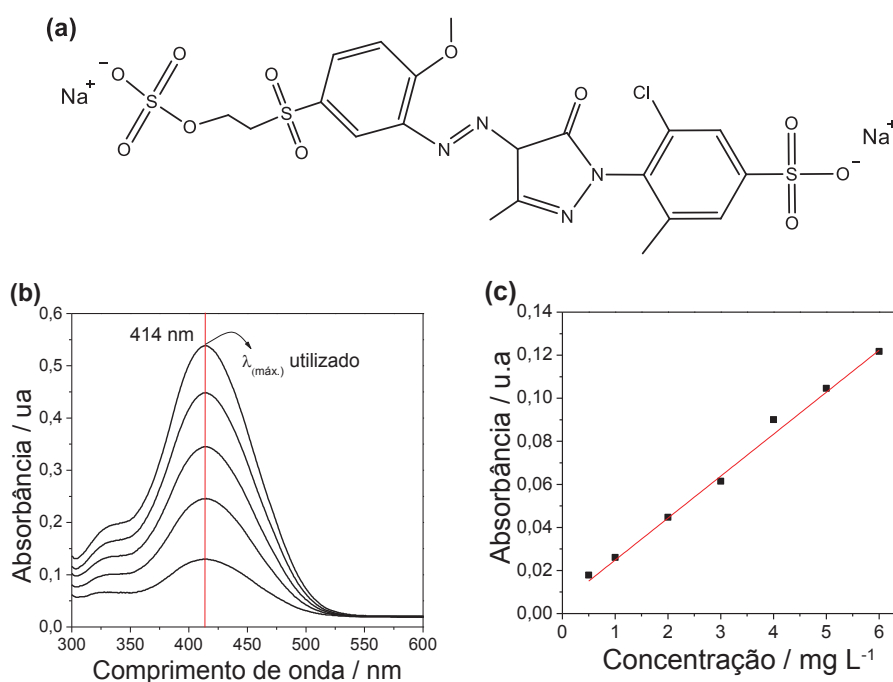


LEGENDA: a) Estrutura do AM (C₁₆H₁₈ClN₃S) em solução ácida;
 b) Espectros de absorção do AM em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0);
 c) Curva analítica do AM em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0).

O AR (FIGURA 40(a)) também foi escolhido como molécula modelo para os experimentos de liberação. Este corante possui massa molar $668,99 \text{ g mol}^{-1}$ e é solúvel em água ($\lambda_{\text{máx.}} = 414 \text{ nm}$). O AR apresenta dois valores de pKa em aproximadamente 4 e 5 relacionados aos grupos sulfato e sulfônico da sua molécula. Isso significa que abaixo do pH 4, na estrutura há apenas cargas

positivas, na faixa de pH 4 e 6, há uma carga positiva e uma negativa devido à desprotonação do grupo sulfônico e acima do pH 6 a estrutura do corante apresenta apenas cargas negativas devido a desprotonação do segundo grupo sulfatoetilsulfonila¹⁷⁶. A FIGURA 40(b e c) mostra os espectros de UV-Vis utilizados para construir a curva analítica do AR em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0) eletrólito utilizado para os testes de liberação.

FIGURA 40 - DADOS DO CORANTE AR UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO.
 $ABSORBÂNCIA = 0,0054 + 0,0195 \times CONCENTRAÇÃO$, $R^2 = 0,999$



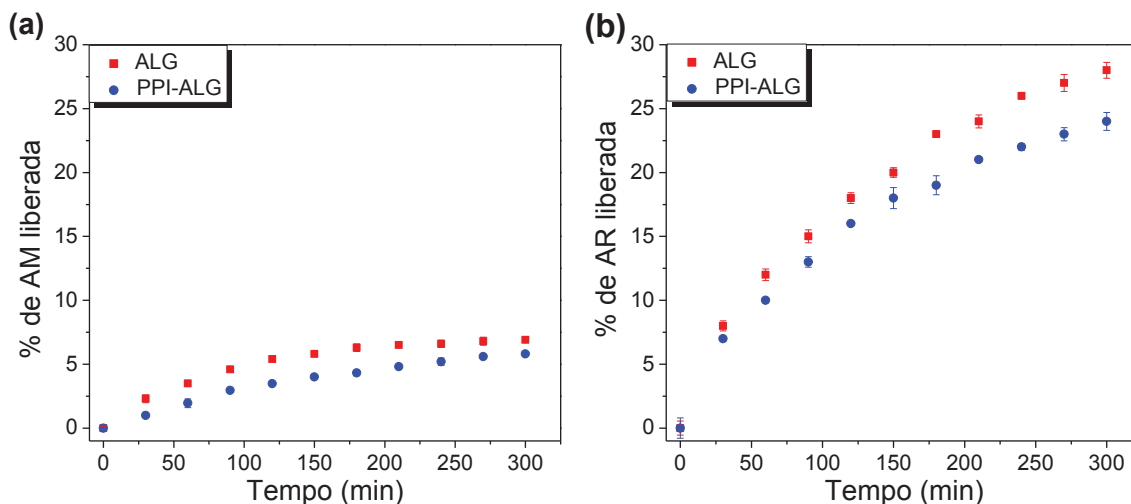
LEGENDA: a) Estrutura do AR (C₂₀H₁₉ClN₄Na₂O₁₁S₃) em solução ácida;
 b) Espectros de absorção do AR em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0);
 c) Curva analítica do AR em HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0).

A liberação dos corantes foi monitorada ao longo do tempo em pH constante, utilizando espectroscopia de UV-Vis. Foi observado que não ocorre alteração no pH com o tempo em que os *beads* permanecem imersos no meio, justificando assim porque não usamos solução tampão para os testes de liberação.

O gráfico de liberação do AM e AR é apresentado na FIGURA 41(a, b), para os *beads* de ALG e PPI-ALG em meio de HCl 0,1 mol L⁻¹ (pH 1,0), esse meio foi escolhido devido a estabilidade dos *beads*, conforme resultados discutidos em tópico anterior. Os valores de absorbância foram convertidos em mg L⁻¹ através da curva

analítica construída para o AM (FIGURA 39(c)) e AR (FIGURA 40(c)) em solução de HCl 0,1 mol L⁻¹.

FIGURA 41 - PORCENTAGEM DE LIBERAÇÃO EM FUNÇÃO DO TEMPO PELOS BEADS DE ALG E BEADS DO COMPOSITO PPI-ALG EM pH 1,0 EM SOLUÇÃO DE HCl 0,1 mol L⁻¹.



LEGENDA: a) Porcentagem de AM liberada;

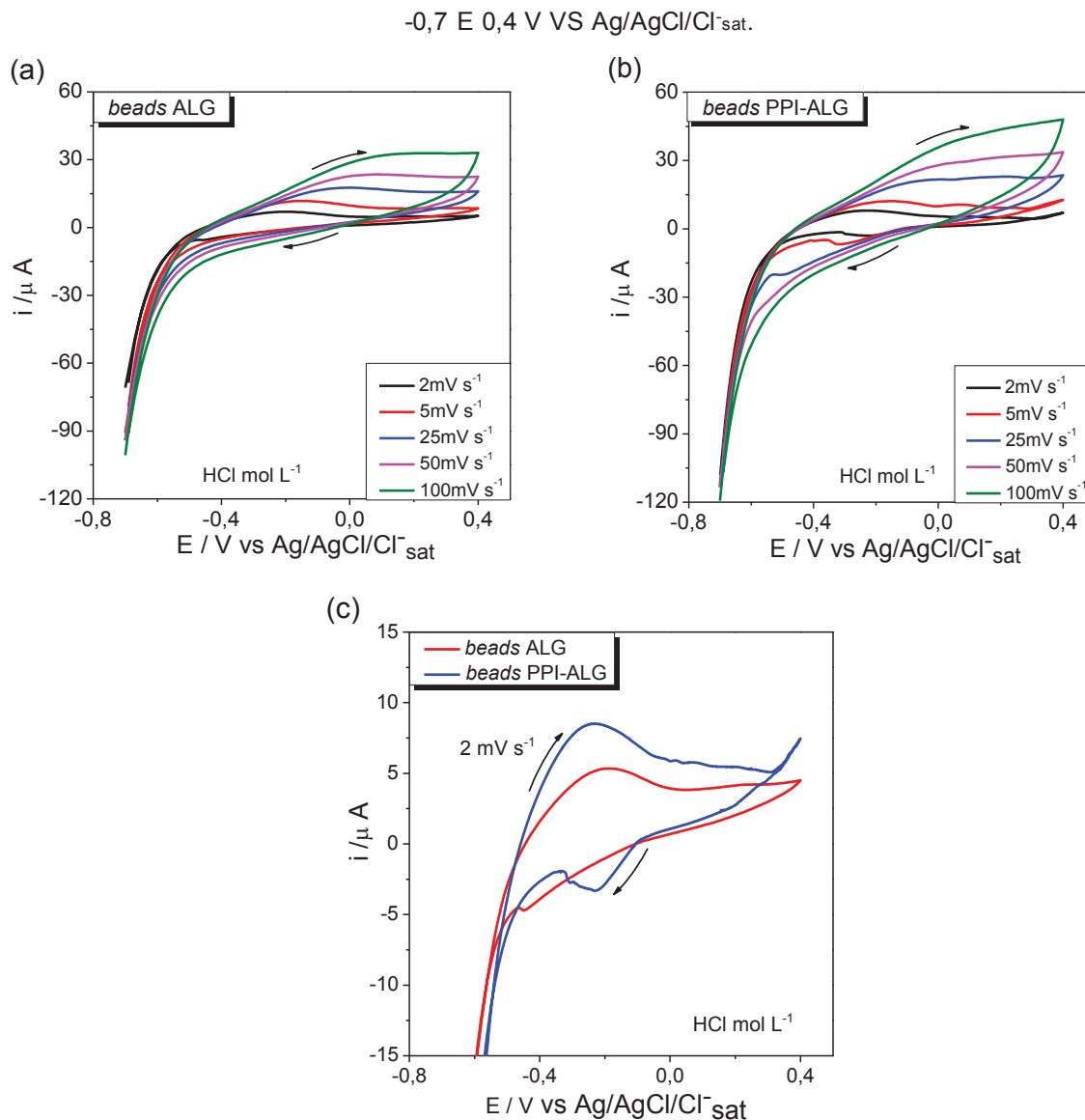
b) Porcentagem de AR liberada.

Observa-se que a presença do PPI no hidrogel inibe a difusão do corante para o meio aquoso impedindo a sua saída dos beads, isto ocorre tanto para o corante AM (FIGURA 41(a)) quanto AR FIGURA 41(b)). Este estudo mostrou que o AR sendo um ânion/molécula neutra no pH da solução de liberação, sua saída do compósito é acelerada em comparação com o AM. A maior liberação do AR do que do AM no pH avaliado pode ser explicada considerando que o AM interage mais com a matriz condutora do compósito PPI-ALG do que o AR. Em pHs baixos o AM está mais protonado, e, portanto, mais capaz de interagir, por ligação de hidrogênio, com o compósito PPI-ALG. Como os experimentos foram iguais, forma de carregamento, mesmo compósito, quantidade de corante, concentração e condições de liberação, há uma quantidade de liberação muito superior (FIGURA 41(b)) de AR do que AM, indicando que o AR interage menos com o compósito, podendo ser liberado com maior facilidade em relação ao AM.

Para os testes eletroquímicos, foi inserido um contato elétrico nas dispersões de ALG e compósito PPI-ALG, transformando o hidrogel em um eletrodo de trabalho, sendo desse modo possível averiguar o comportamento eletroativo do material

sintetizado. São apresentados os voltamogramas na FIGURA 42(a-c) para os eletrodos modificados com hidrogel de ALG e PPI-ALG.

FIGURA 42 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS EM DIFERENTES VELOCIDADES DE VARREDURA PARA OS ELETRODOS MODIFICADOS. ELETRÓLITO HCl 0,1 mol L⁻¹, JANELA DE POTENCIAL: -0,7 E 0,4 V VS Ag/AgCl/Cl⁻sat.



LEGENDA: a) *Beads* ALG;

b) *Beads* PPI-ALG;

c) *Beads* ALG e PPI-ALG (velocidade de varredura de 2 mV s⁻¹).

Os resultados de voltametria cíclica (VC) evidenciaram a baixa eletroatividade do compósito PPI-ALG obtido por síntese química. Esse resultado é um indicativo de que a matriz pode ser eletroativa, porém as partículas não estão conectadas o suficiente para “fluir” os elétrons. As imagens de MEV (FIGURA 36(b)) corroboram

com os resultados de VC pois observa-se que as partículas de PPI estão distribuídas de forma aleatória na matriz de ALG.

Para aplicação em sistemas de liberação de fármaco com aplicação de potencial é necessário que ocorra conexão por toda a matriz eletroativa do hidrogel para que a liberação seja controlada pelo potencial elétrico. Assim, a síntese eletroquímica de polímero condutor em hidrogéis permite a obtenção de matriz eletroativa em toda sua extensão, sendo a opção mais viável para obtenção de hidrogéis condutores. Na parte II serão descritas a síntese eletroquímica de PPI em matriz de hidrogel de ALG e sua aplicação em sistemas de liberação com aplicação de potencial

5.4.1 Considerações parciais – PARTE I

A síntese química do PPI empregando ALG como agente estabilizante permitiu a obtenção de uma dispersão estável. As análises por espectroscopia de FTIR e Raman sugerem a interação do PPI com o ALG através de ligações de hidrogênio, indicando a formação de um composto PPI-ALG e favoreceu a formação de um material bastante estável termicamente.

A reticulação das dispersões permitiu a obtenção de hidrogéis compostos de ALG e PPI. Os hidrogéis contendo PPI (PPI-ALG e ALG@PPI) mostraram maior grau de intumescimento e perda de água em comparação ao hidrogel apenas de ALG devido a formação de rede menos compacta e mais porosa.

A quantidade de água presente na rede tridimensional dos hidrogéis, alta porosidade e a superfície rugosa sugerem que os hidrogéis possuem excelentes propriedades para o desenvolvimento de uma nova fase de adsorção de contaminantes emergentes.

Todos os *beads* de hidrogéis foram capazes de extrair os compostos avaliados, porém o melhor desempenho foi encontrado para os *beads* PPI@ALG. Considerando que o PPI estava em maior quantidade na superfície proporcionando maior interação com os analitos devido a multifuncionalidade do polímero condutor. Além disso, esse trabalho sugere a aplicação dos *beads* de hidrogéis no desenvolvimento de sistemas de liberação com o tempo em pH constante.

PARTE II

5.5 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DO PPI NO INTERIOR DE HIDROGEL DE ALG

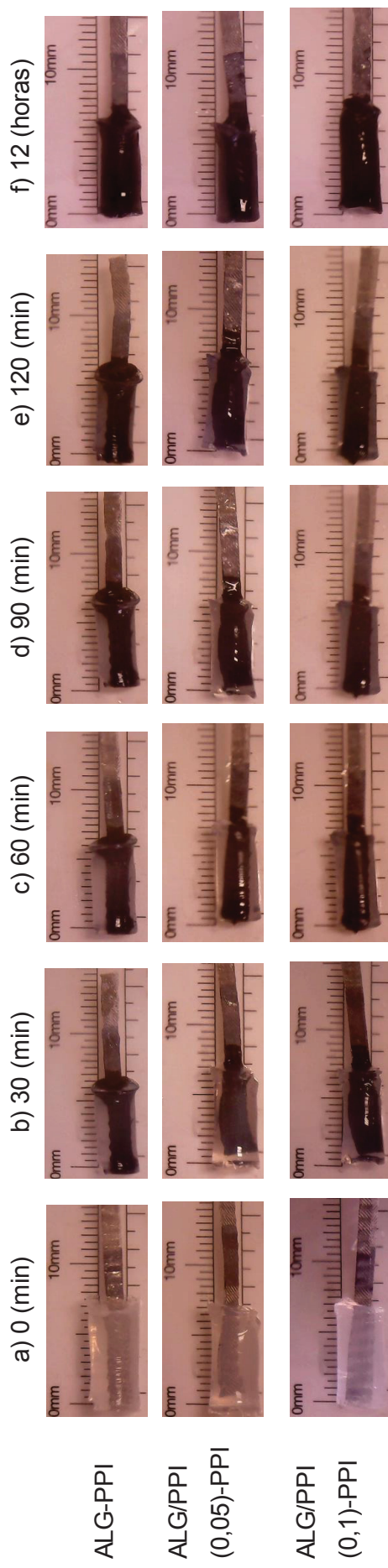
Uma vez que o sistema apresenta potencialidades em aplicações eletroquímicas, primeiramente a matriz isolante (elétrico) de ALG foi reticulada com CaCl_2 para servir como meio para o crescimento eletroquímico do PPI. A inserção de um contato elétrico no hidrogel o transforma em eletrodo de trabalho, desse modo é possível sintetizar eletroquimicamente o PPI no interior de hidrogéis de ALG. A FIGURA 42 mostra imagens do hidrogel durante as etapas da síntese eletroquímica do PPI para as diferentes concentrações do monômero PI utilizadas (detalhes na parte experimental).

Para facilitar a escrita e a identificação será usada a seguinte notação para cada hidrogel compósito: ALG-PPI, onde o monômero PI estava apenas no eletrólito na concentração de $0,25 \text{ mol L}^{-1}$ e ALG/PPI(X)-PPI, em que a sigla ALG/PPI(X) indica a presença do monômero dentro do hidrogel com o X indicando a concentração de PPI e o -PPI está relacionado à presença do PI no eletrólito na concentração de $0,25 \text{ mol L}^{-1}$.

As fotografias obtidas e apresentadas na FIGURA 43 permitem acompanhar a sequência de formação e crescimento do polímero condutor. Uma vez que o PPI possui coloração escura, a polimerização pode ser acompanhada visualmente, sem o auxílio de qualquer equipamento (FIGURA 43(b-e)). É possível notar que a formação do PPI na matriz do hidrogel se iniciou na malha de aço, recobriu-a totalmente e em seguida se espalhou pela estrutura do hidrogel. Após 2 horas de polimerização obteve-se um hidrogel completamente preenchidos com o PPI, como observado na FIGURA 43(f) correspondente ao final da polimerização após 12 horas.

A partir das imagens (FIGURA 43), é possível observar que o tamanho do hidrogel diminui durante o crescimento do PPI. O polímero condutor pode estar entrelaçado na matriz do hidrogel e por ser pouco hidrofílico sua formação pode impedir a entrada de água no material. Comportamento semelhante foi observado por Takahashi e colaboradores¹²⁷, os autores realizaram a polimerização eletroquímica do PPI no interior do hidrogel de ácido acrílico e relataram que a diminuição do tamanho do hidrogel se deve a formação do PPI.

FIGURA 43 – HIDROGÉIS COMPOSTOS EM FORMA CILÍNDRICA (FORMA DO MOLDE) COM A MALHA DE AÇO IMOBILIZADO (TAMANHO REAL). SEQUÊNCIA DE FOTOS OBTIDAS DA POLIMERIZAÇÃO DO PPI NO INTERIOR DA MATRIZ DO ALG EM FUNÇÃO DO TEMPO (min) PARA OS TRÊS ELETRODOS MODIFICADOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI. SOLUÇÃO ELETROLÍTICA: 0,25 mol DE PI EM 0,01 mol L⁻¹ DE HNO₃. POTENCIAL DE 2V.



LEGENDA: a) hidrogel de ALG;

b) 30 min de polimerização;

d) 60 min de polimerização;

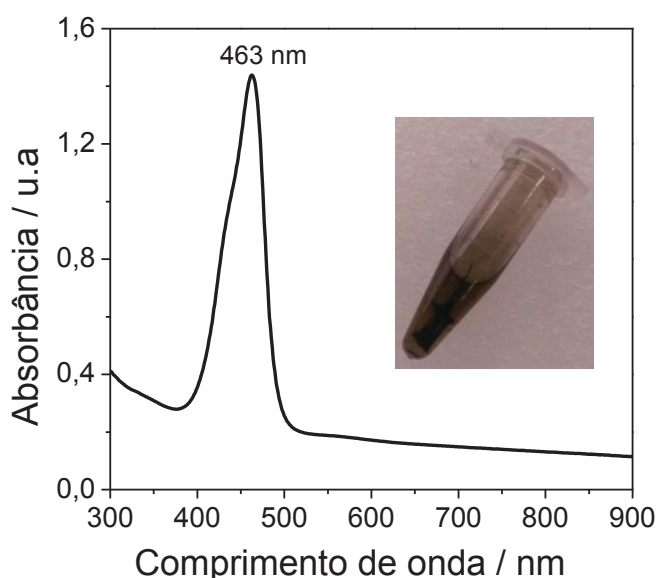
d) 90 min de polimerização;

e) final da síntese (120 min);

f) 12 horas após a síntese.

Após a polimerização eletroquímica dos hidrogéis compósitos os mesmos foram armazenados em solução de HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ e observou-se que a solução com o passar do tempo adquiriu coloração verde. Esta solução foi analisada por espectroscopia no UV-Vis indicando a presença de uma banda em 463 nm característica de oligômeros de PPI (FIGURA 44)¹²⁸. Esses oligômeros possuem baixa massa molar e não formaram núcleos capazes de promover a polimerização, sendo eliminados da matriz e permanecendo em solução.

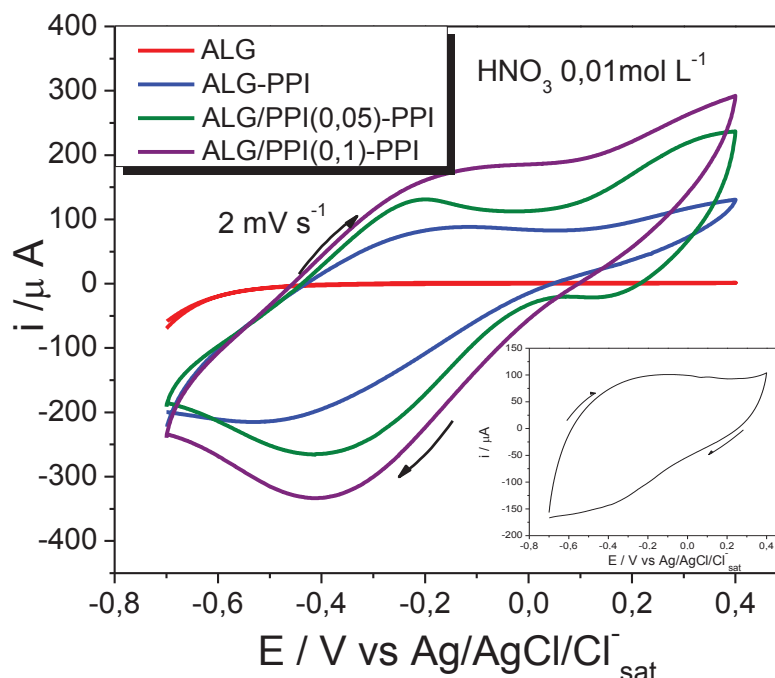
FIGURA 44 – ESPECTRO DE UV-VIS DA SOLUÇÃO DE IMERSÃO HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ DOS ELETRODOS APÓS A SÍNTESE ELETROQUÍMICA.



5.5.1 Caracterização dos hidrogéis compósitos ALG/PPI eletroquimicamente polimerizados

Para investigar o comportamento eletroativo do polímero condutor eletropolimerizado no interior dos hidrogéis de ALG, os eletrodos modificados foram submetidos a experimentos voltamétricos. Na FIGURA 45 são apresentados os voltamogramas obtidos para todos os eletrodos a 2 mV s^{-1} mostrando os processos redox do PPI, a velocidade de varredura foi lenta o suficiente para permitir a difusão das espécies no interior dos hidrogéis.

FIGURA 45 – VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DOS ELETRODOS DE HIDROGEL ALG E HIDROGÉIS COMPÓSITOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI, ALG/PPI(0,1)-PPI, AVALIADOS ENTRE -0,7 V E 0,4 V A 2 mV s^{-1} . ELETRÓLITO DE SUPORTE: HNO_3 $0,01\text{ mol L}^{-1}$, ELETRODO DE REFERÊNCIA: $\text{Ag/AgCl/Cl}^-_{\text{sat}}$, CONTRA ELETRODO: PLATINA. INSERTO: VOLTAMOGRAMA PPI PURO.



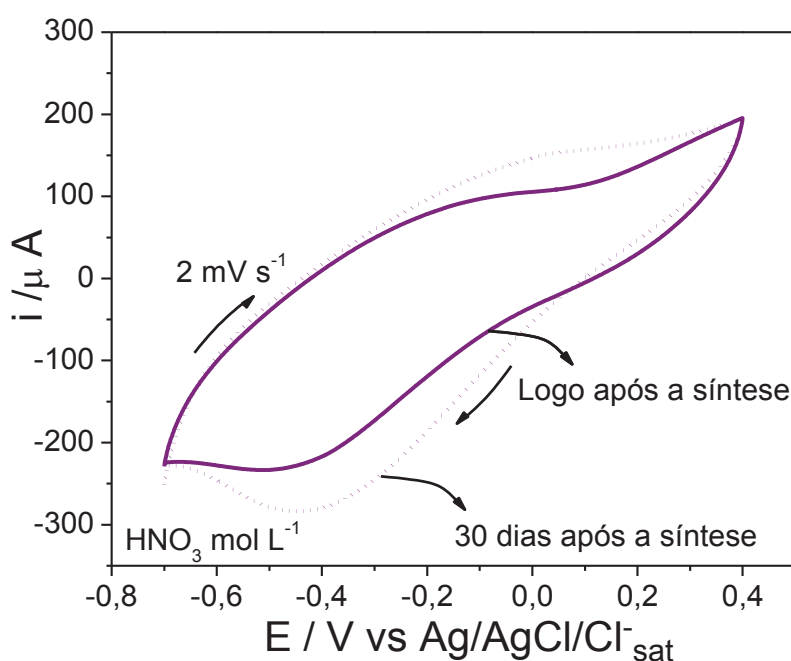
A corrente do eletrodo hidrogel de ALG (em vermelho) não variou em função do potencial indicando que o material não é eletroativo. Em contrapartida, os eletrodos de hidrogéis compósitos apresentaram variação na corrente em função do potencial aplicado apresentando perfil voltamétrico similar e característico do polímero condutor puro (inserto FIGURA 45)¹⁷⁷. A única diferença nos eletrodos modificados avaliados foi a concentração de PI adicionado na síntese do polímero condutor. No eletrodo ALG-PPI o monômero estava concentrado apenas no eletrólito, assim antes de ser submetido a aplicação de potencial o hidrogel foi inserido na solução de partida 15 min antes para que o PI (monômero) pudesse ser incorporado no hidrogel por difusão, observa-se que este eletrodo apresentou menor variação de corrente em comparação aos outros eletrodos avaliados. Para os eletrodos ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI o monômero foi adicionado dentro do hidrogel durante o processo de preparo e reticulação, duas concentrações foram utilizadas $0,05$ e $0,1\text{ mol L}^{-1}$ de PI, além disso o monômero também estava presente no eletrólito suporte. Foi observado um incremento da corrente para o eletrodo

ALG/PPI(0,1)-PPI em relação ao ALG/PPI(0,05)-PPI, provavelmente devido a maior concentração de monômero de polímero condutor adicionado durante a síntese.

Os voltamogramas da FIGURA 45 são um primeiro indício da formação do polímero condutor no interior dos hidrogéis de ALG, evidenciando, assim, que a eletropolimerização do PPI foi realizada com sucesso. Observa-se que os hidrogéis compósitos apresentam curvas voltamétricas com perfil eletroquímico semelhante, sendo observado pequenos deslocamentos para os processos de oxidação e redução com a variação na concentração do monômero PI na síntese. Este experimento é uma clara indicação da eletroatividade dos materiais formados, para haver a condução de elétrons entre as partículas é necessário que elas estejam intimamente conectadas caso contrário os elétrons não fluíram para o coletor. Como observado na síntese química do PPI na presença do ALG (PARTE I) em que a matriz pode ser eletroativa, porém as partículas não estavam conectadas o suficiente por todo o hidrogel para fluir os elétrons.

A estabilidade química dos eletrodos foi investigada em relação ao tempo. A FIGURA 46 apresenta os voltamogramas para o eletrodo ALG/PPI(0,1)-PPI, visto que os outros eletrodos apresentaram comportamento semelhante.

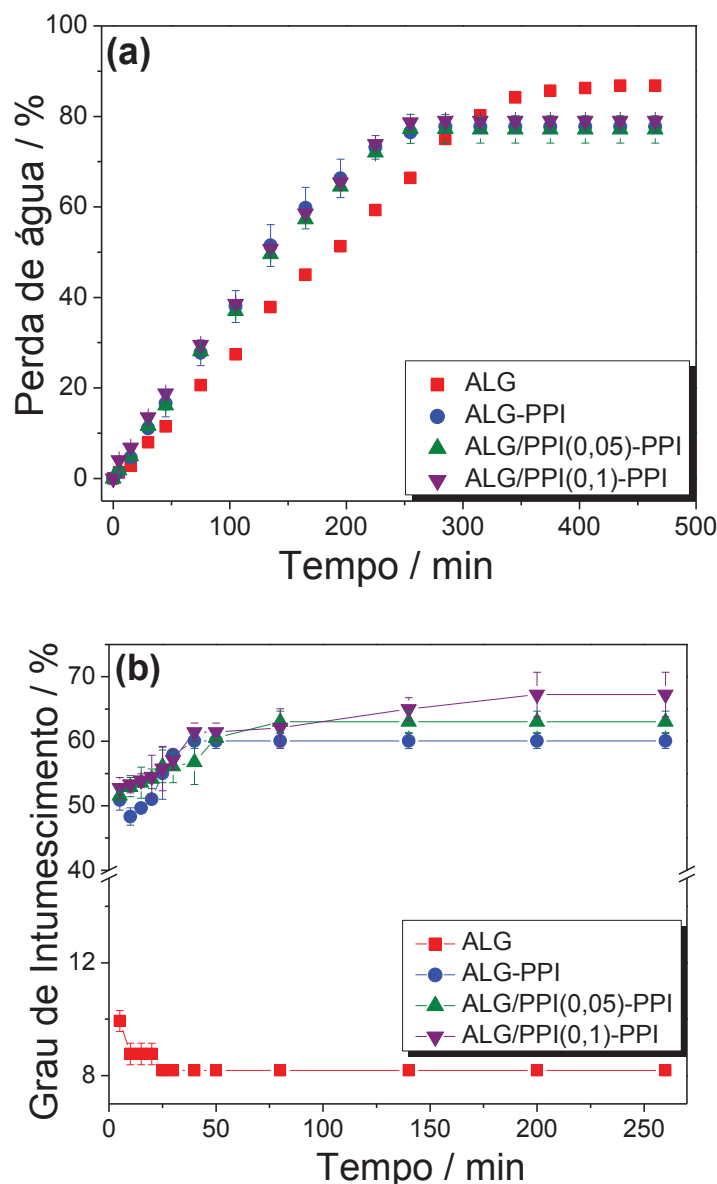
FIGURA 46 - VOLTAMOGRAMAS CÍCLICOS DO ELETRODO ALG/PPI(0,1)-PPI, MOSTRANDO A ESTABILIDADE DO ELETRODO LOGO APÓS A SÍNTESE E 30 DIAS APÓS A SÍNTESE, AVALIADOS ENTRE -0,7 V E 0,4 V A 2 mV s^{-1} . ELETRÓLITO DE SUPORTE: HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, ELETRODO DE REFERÊNCIA: $\text{Ag/AgCl/Cl}^-_{\text{sat}}$, CONTRA ELETRODO: PLATINA.



Mesmo após 30 dias de síntese o eletrodo permaneceu estável, apresentando boa estabilidade eletroquímica, sendo observado um aumento da corrente em relação ao potencial e os processos redox do PPI sofreram deslocamentos com o tempo, essas alterações das ondas voltamétricas podem estar relacionadas com um maior contato do eletrólito com o PPI e também com o tempo de exposição dos compósitos ao ar. Porém, de qualquer forma, pode-se dizer que o hidrogel compósito tem boa estabilidade química, uma vez que um mês depois de sintetizado não houve perda da sua eletroatividade. Resultados semelhantes foram relatados por Garner e colaboradores⁵⁵ que sintetizaram eletroquimicamente compósitos de PPI e heparina (um polieletrólito) para avaliar a aptidão dos materiais resultantes como substrato para crescimento de células endoteliais. Os compósitos sintetizados, autoclavados e estéreis foram armazenados sob condições ambiente e em seguida, avaliados por voltametria cíclica que mostrou que os compósitos permaneceram estáveis eletroquimicamente, sendo que o processo de autoclavagem e armazenamento não causou a deterioração do material, tendo uma vida útil de dois anos sem perda significativa de sua eletroatividade.

Para aplicação almejada nesta etapa do trabalho é importante que os hidrogéis após a síntese eletroquímica mantenham as características de intumescimento, necessárias ao desenvolvimento de sistemas de liberação controlada. A capacidade do hidrogel absorver água e outros fluidos está relacionada com a flexibilidade da cadeia polimérica e o meio onde está inserido. Quando um hidrogel é colocado em água ou outro meio de intumescimento, suas cadeias poliméricas tendem a interagir com o solvente, fazendo com que elas se expandam. Quando as redes não mais se expandirem, o estado de equilíbrio do hidrogel é atingido, ou seja, é o instante em que não há mais variações gravimétricas significativas¹⁷⁸. O perfil de perda de água e GI em função do tempo para o hidrogel ALG e para os hidrogéis compósitos, estão ilustradas na FIGURA 47(a) e (b), respectivamente.

FIGURA 47 –PERDA DE ÁGUA (% m/m) SOB A TEMPERATURA AMBIENTE ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) E GRAU DE INTUMESCIMENTO (% m/m) DOS HIDROGÉIS ($n=3$) EM SOLUÇÃO HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$.



LEGENDA: a) Perda de água (% m/m);

b) Grau de intumescimento (% m/m).

O processo de perda de água pelo hidrogel ALG e hidrogéis compósitos foi estudada a temperatura ambiente ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) observa-se que o perfil da curva aumenta e depois fica constante (FIGURA 47(a)). A perda de água foi mais pronunciada para o hidrogel de ALG, onde o perfil da curva (vermelha) aumenta e depois de 400 minutos fica constante, com uma porcentagem máxima de perda de 86 %, sendo a migração de água para fora da rede de hidrogel facilitada. Os hidrogéis compósitos apresentaram comportamento semelhante entre si quanto ao processo de perda de

água, com uma porcentagem de aproximadamente 76 % em peso de perda de água, indicando que a presença do PPI dificultou a migração de água para fora da rede de hidrogel. Para os hidrogéis compósitos observou-se uma massa final de aproximadamente 4,7 vezes menor que a massa inicial. No entanto, para o hidrogel constituído somente de ALG, a massa final foi de 7,4 vezes menor. Os resultados evidenciam a formação de uma rede mais compacta dos hidrogéis compósitos ALG/PPI possivelmente porque o PPI está entrelaçado nas cadeias de ALG.

A FIGURA 47(b) ilustra o GI em função do tempo dos materiais em HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$. Foi observado o aumento na absorção de água nos hidrogéis até atingir um estado de equilíbrio. Verificou-se que absorção dos hidrogéis compósitos foi aproximadamente 55 % superior ao de ALG. O hidrogel ALG estava imerso em pH abaixo do seu pK_a ($3,38^{179}$), é provável que neste pH os íons cálcio no alginato de cálcio reticulado possam ser substituídos pelos prótons no meio ácido e convertidos em ácido algínico insolúvel¹⁸⁰, impossibilitando a entrada de água.

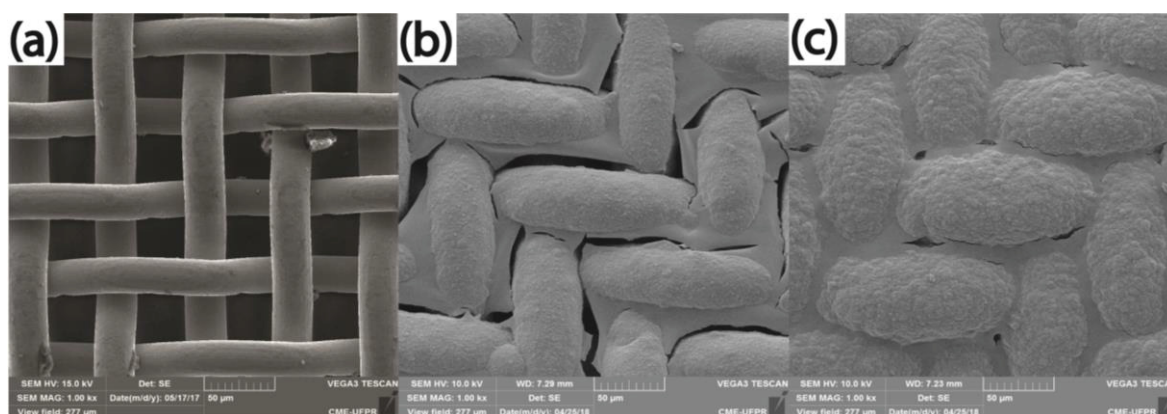
Para os hidrogéis compósitos, deve-se levar em consideração a presença do polímero condutor e seu comportamento junto com a cadeia polimérica do hidrogel. A interação entre o ALG e o PPI, deixa espaços livres dentro dos poros da matriz do hidrogel que permite a entrada de solvente e íons, fazendo com que o intumescimento seja maior quando comparado apenas ao ALG. Nota-se também que ao aumentar a concentração de PI aumenta também o grau de intumescimento ($\text{ALG-PPI} < \text{ALG/PPI}(0,05) < \text{PPI} < \text{ALG/PPI}(0,1) < \text{PPI}$), o que sugere a interação entre os polímeros. Combinando os resultados de perda de água e intumescimento pode-se inferir que os hidrogéis sofreram deformação do tipo plástica, pois não retornam à sua forma original e que a presença do PPI promove alterações no grau intumescimento dos hidrogéis. Fato semelhante foi relatado por Li e colaboradores¹⁸¹, com hidrogéis eletroativos biodegradáveis formados *in situ* a partir de gelatina e polianilina (PANI), o grau de intumescimento aumentou com o aumento da concentração de PANI e as imagens de MEV mostraram aumento significativo do tamanho dos poros indicando que a presença do polímero condutor causa perturbação na reticulação da gelatina, resultado interessante para aplicação em engenharia de tecidos.

A caracterização morfológica do hidrogel de ALG e dos compósitos formados pela eletropolimerização do PI no interior do hidrogel de ALG foi realizado por MEV,

no intuito de observar o tamanho e distribuição das partículas de PPI na matriz de ALG.

Como descrito anteriormente a formação do PPI iniciou-se na malha, recobriu-o totalmente conforme pode ser observado na FIGURA 48(b e c) e em seguida o polímero condutor se espalhou por toda a estrutura do hidrogel.

FIGURA 48 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV. MAGNIFICAÇÃO: 1 KX

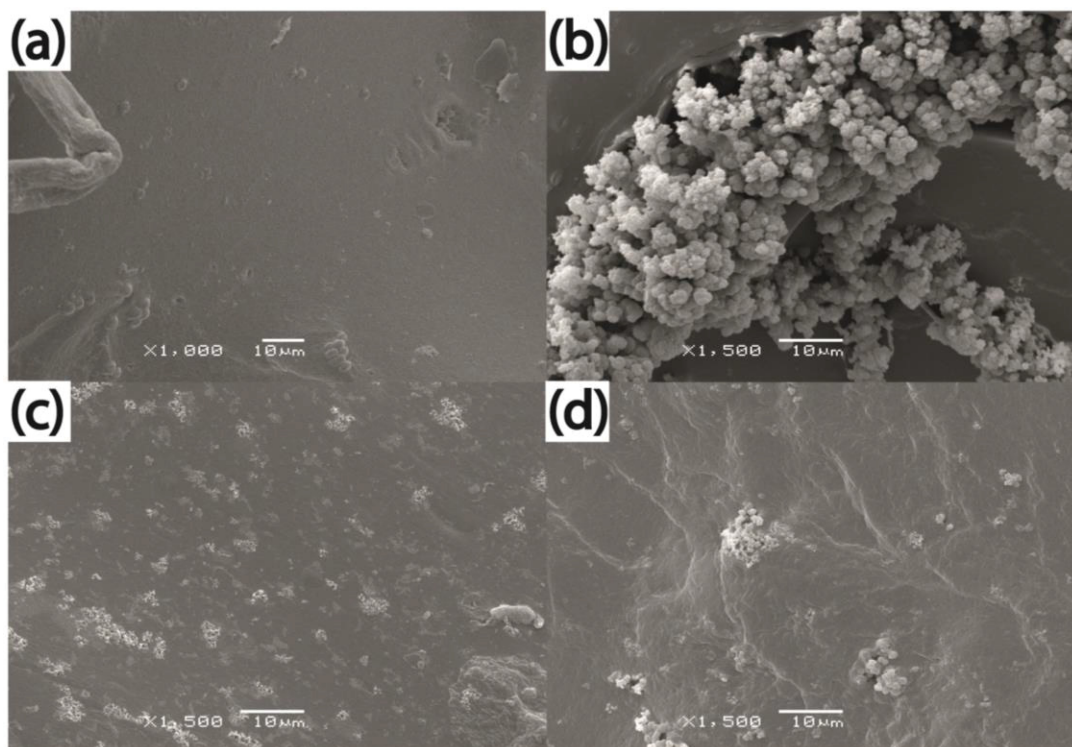


LEGENDA: a) malha de aço sem recobrimento;
b) Hidrogel do compósito PPI-ALG;
c) Hidrogel do compósito ALG/PPI(0,1)-PPI.

A morfologia globular, característica do PPI, foi observada para os hidrogéis compósitos. O polímero condutor está distribuído uniformemente preenchendo toda malha de aço, nos espaços entre os fios entrelaçados nota-se a presença de um material não globular evidenciando a presença do polissacarídeo. Porém, visualmente, a quantidade de PPI no hidrogel ALG/PPI(0,1)-PPI é muito superior ao hidrogel PPI-ALG, essa diferença pode ter relação direta com a concentração de monômero PI utilizado durante a polimerização. Para a condição ALG/PPI(0,1)-PPI o fato do monômero já estar disponível dentro do hidrogel pode ter favorecido o contato do PI com a malha de aço, por outro lado o hidrogel PPI-ALG depende do processo de difusão para iniciar a polimerização, pois o PI estava contido apenas no eletrólito suporte.

Após o processo de polimerização o contato elétrico (malha de aço) foi removido e os hidrogéis compósitos foram observados por MEV (FIGURA 49). As imagens obtidas dos eletrodos modificados forneceram informações a respeito da distribuição do PPI dentro da matriz de ALG (mais imagens de MEV em apêndice)

FIGURA 49 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV DAS AMOSTRAS POLIMERIZADAS APÓS A REMOÇÃO DA MALHA DE AÇO.



LEGENDA: a) Hidrogel ALG;
 b) Hidrogel compósito ALG-PPI;
 c) Hidrogel compósito ALG/PPI(0,05)-PPI;
 d) Hidrogel compósito ALG/PPI(0,1)-PPI.

O hidrogel de ALG apresentou morfologia lisa e homogênea (FIGURA 49(a)).

Macroscopicamente, os hidrogéis compósitos tinham coloração escura, atribuído ao PPI, por quase todo o seu volume. Na FIGURA 49(b-c) é nítida a distinção morfológica entre a região que houve a eletropolimerização do PPI e a região onde há predominância apenas do ALG, essa caracterização indica que essa forma não é adequada para controlar o preenchimento total do hidrogel com o polímero condutor. Esta conclusão fica mais nítida para o eletrodo ALG-PPI (FIGURA 49(b)) onde foi observada a formação de agregados, aparentemente glóbulos menores serviram como base para o crescimento de estruturas globulares maiores e bem definidas de PPI. Para os eletrodos ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI (FIGURA 49(c e d)) observa-se uma superfície uniforme com partículas de PPI homogeneamente distribuídas, essa distribuição é mais evidente para o eletrodo ALG/PPI(0,05)-PPI (FIGURA 49(c)) que possui partículas menores e

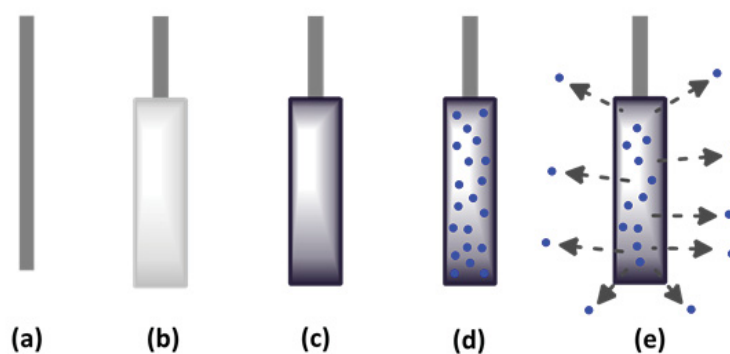
melhor distribuídas pela matriz de ALG. Estes resultados indicam que a polimerização nos eletrodos ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI, que continham monômero PI dentro e fora do hidrogel, ocorre de maneira mais lenta, produzindo partículas menores e uniformemente distribuídas na matriz de ALG.

Após a caracterização eletroquímica, química e morfológica dos hidrogéis compósitos formados pela eletropolimerização do PI no interior dos hidrogéis de ALG, segue-se o estudo da aplicação deste novo material eletroativo e com propriedades de intumescimento em sistemas de liberação controlada de moléculas modelo.

5.6 HIDROGÉIS COMPÓSITOS DE PPI/ALG COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

O mecanismo de liberação controlada com o sistema proposto neste trabalho pode ser exemplificado pela ilustração mostrada na FIGURA 50.

FIGURA 50 – ILUSTRAÇÃO DO MECANISMO DE ELETROPOLIMERIZAÇÃO DO PPI.



LEGENDA: a) Malha de aço (contato elétrico);
 b) hidrogel de ALG reticulado com Ca^{2+} ;
 c) eletropolimerização do PPI no interior de hidrogéis de ALG;
 d) incorporação do corante (AM ou AR);
 e) liberação mediante estímulos de pH ou potencial elétrico.

5.6.1 Liberação azul de metileno (AM)

Os hidrogéis após a polimerização ficaram armazenados em solução ácida (HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$), meio em que os hidrogéis de ALG são mais estáveis, conforme observado nos testes de estabilidade apresentados no item 4.3. Os eletrodos foram então transferidos para uma solução aquosa de AM 50 mg L^{-1} (pH 2,5) e o tempo de incorporação do corante foi de 24 horas, segundo rota proposta por Takahashi e colaboradores¹²⁷ para incorporação do corante safranina em hidrogéis de ácido acrílico e ácido acrílico-polipirrol.

De acordo com a literatura¹⁷⁹ e experimentos de estabilidade (item 4.2) foi observada que os hidrogéis contendo ALG são instáveis em meio básico desintegrando-se, valendo-se dessa propriedade foi possível realizar a quantificação aproximada do AM incorporada nos hidrogéis através da digestão em solução de NaOH 1 mol L^{-1} ¹⁸². A curva analítica e os espectros de UV-Vis encontram-se no apêndice deste trabalho. Os valores encontrados após a digestão para cada eletrodo modificado estão apresentados na TABELA 8.

TABELA 8 – QUANTIFICAÇÃO APROXIMADA DO AZUL DE METILENO (AM) INCORPORADO NOS HIDROGÉIS, DETERMINADA ATRAVÉS DA DIGESTÃO EM NaOH 1 mol L^{-1} (n=3).

Amostra	ALG	ALG-PPI	ALG/PPI(0,05)-PPI	ALG/PPI(0,1)-PPI
Massa incorporada (%)	$6,16 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,5$	$9,70 \pm 0,2$

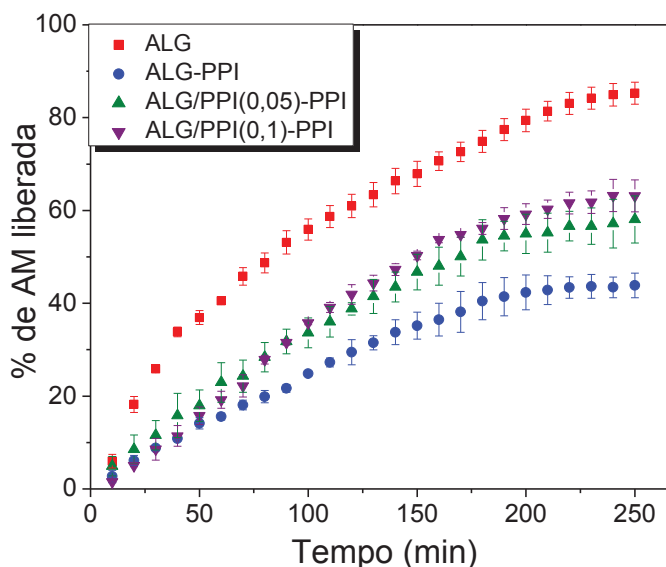
O processo de digestão mostrou que os hidrogéis compósitos incorporaram maior quantidade de corante AM (ALG-PPI (11,8%), ALG/PPI(0,05)-PPI (10,8%) e ALG/PPI(0,1)-PPI (9,70%)) em comparação ao hidrogel de ALG puro (6,16%). Este resultado pode estar diretamente relacionado à presença do PPI, como comentado nestes hidrogéis o ALG e o PPI estão interagindo o que permite a incorporação de maior quantidade de corante nos poros dos hidrogéis compósitos.

Os eletrodos modificados foram avaliados em relação a sua resposta a estímulos elétricos na liberação da molécula modelo, AM.

5.6.1.1 Liberação do AM com o tempo, sem aplicação de potencial em pH constante

Uma vez os eletrodos modificados (hidrogéis com o contato elétrico) carregados com o corante, procedeu-se os testes de liberação em solução aquosa de HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, a quantidade de AM liberada em função do tempo, estimulado pelo pH, foi acompanhada *in situ* por espectroscopia de UV-Vis. Na FIGURA 51 pode-se observar a porcentagem de AM liberada a partir do hidrogel de ALG e dos hidrogéis compósitos ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI.

FIGURA 51 - PORCENTAGEM DE AM LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO PELOS ELETRODOS MODIFICADOS ALG E COMPÓSITOS ALG-PPI E (B) ALG/PPI(0,05)-PPI (C) ALG/PPI(0,1)-PPI EM pH 2,5 EM SOLUÇÃO DE HNO_3 $0,01 \text{ mol L}^{-1}$.



A liberação do AM foi monitorada durante 250 min (FIGURA 51). Para o eletrodo de ALG a porcentagem de AM liberada em pH 2,5 foi de aproximadamente 85%. Em pH abaixo do pK_a do ALG que é $3,38^{179}$, a maioria dos grupos carboxila do ALG estão sob a forma de $-\text{COOH}$, proveniente do hidrogel que, por repulsão eletrostática, não reteve a molécula modelo, aumentando a porcentagem de AM liberada no pH (2,5) avaliado.

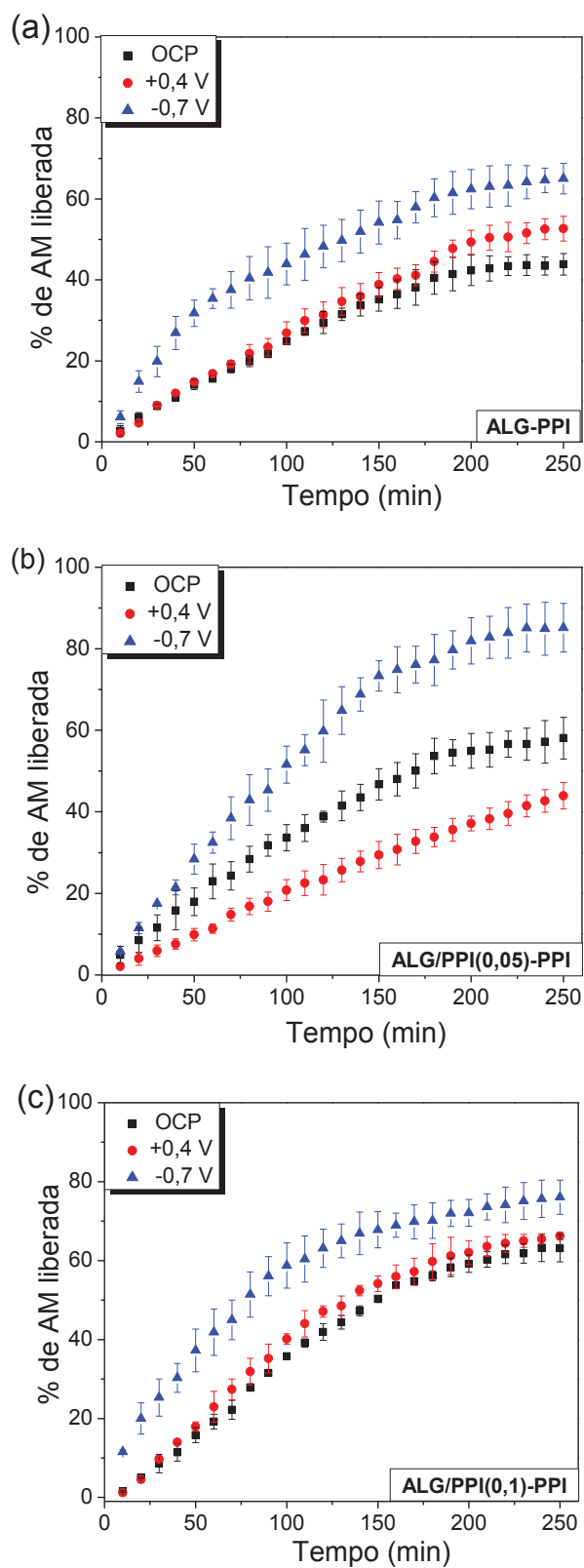
Os hidrogéis compósitos apresentam perfis de liberação semelhantes, sendo possível observar a formação de um platô em aproximadamente 200 min, com porcentagens de liberação de aproximadamente 44, 58 e 63 % para os compósitos ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI, respectivamente. A interação entre o PPI ($pK_a = 8,6^{183}$) e ALG neste pH não é muito efetiva. Segundo dados de literatura¹²⁷, o PPI se encontra mais distante do hidrogel, ocupando um espaço maior no interior dos poros do hidrogel, o que pode dificultar a saída do AM e a entrada de íons e solventes. Esses resultados mostram que a presença do PPI inibe a difusão do corante, provavelmente diminuindo a hidrofiliabilidade e o tamanho dos poros dos hidrogéis compósitos, impedindo a saída do AM. Como observado também por Samanta e colaboradores¹³⁴ que dispersaram nanopartículas de PPI e piroxicam, medicamento anti-inflamatório, em hidrogel de ALG e observaram que a porcentagem de liberação dos hidrogéis contendo PPI (20 %) foi muito inferior ao hidrogel apenas de ALG (94 %) indicando que a difusão do medicamento, piroxicam, é inibida pela presença das nanopartículas de PPI, e não pelo hidrogel.

5.6.1.2 Liberação do AM com aplicação de potencial

Para os testes de liberação com aplicação de potencial elétrico, o pH foi mantido constante e diferentes potenciais foram aplicados nos hidrogéis compósitos conforme apresentado na FIGURA 52.

Pode-se observar que, para os três eletrodos modificados FIGURA 52(a-c), em potencial de circuito aberto (OCP) a liberação é principalmente governada pela difusão. Quando o potencial -0,7 V é aplicado a porcentagem de liberação é aumentada. Assim, em pH 2,5 a quantidade de AM liberada mudou no sentido -0,7 V > +0,4 V = OCP para os hidrogéis ALG-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI, para o hidrogel ALG/PPI(0,05)-PPI o sentido variou -0,7 V > OCP > 0,4 V, evidenciando que com a aplicação de potencial elétrico, o processo de liberação muda em consequência ao potencial. Foi salientado que o hidrogel ALG-PPI absorve uma maior quantidade de AM durante o processo de incorporação (TABELA 8), porém a porcentagem de liberação em potencial -0,7 V foi de 64 %. Em contrapartida os hidrogéis ALG/PPI(0,05)-PPI e ALG/PPI(0,1)-PPI a incorporação de AM foi menor, porém a porcentagem de liberação foi de 84 e 76 % respectivamente.

FIGURA 52 - PORCENTAGEM DE AM LIBERADA EM FUNÇÃO DO TEMPO. SOLUÇÃO DE HNO_3 0,01 mol L^{-1} pH 2,5, APLICANDO POTENCIAIS DE OCP, +0,4 V E -0,7 V.



LEGENDA: a) hidrogel compósito ALG-PPI;
 b) hidrogel compósito ALG/PPI(0,05)-PPI;
 c) hidrogel compósito ALG/PPI(0,1)-PPI.

Esses resultados indicam que a presença do monômero PI dentro do hidrogel e no eletrólito de suporte propiciam a formação do polímero condutor distribuído mais homogeneamente na matriz do hidrogel de ALG, corroborando com as imagens de MEV (FIGURA 49 (c, d)), assim o volume livre disponível no hidrogel para acomodar o corante pode ser menor, resultando em uma menor quantidade de AM que pode ser carregado e então liberado. Os resultados indicam que a condição ALG/PPI(0,05)-PPI apresenta maior porcentagem de liberação 84% do corante AM, além da formação de estruturas globulares menores e melhores distribuídas na matriz de ALG o que pode ser um indicativo de que esta condição é a mais interessante para a aplicação proposta neste trabalho.

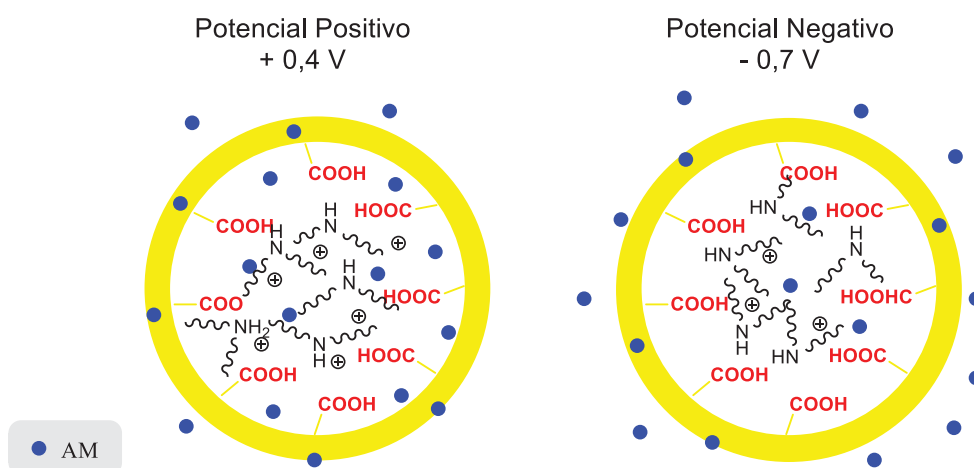
Neste caso a cinética de liberação depende dos estímulos pH e potencial e deve-se levar em conta a presença do PPI, o perfil dependerá principalmente das interações intermoleculares (forças de van der Waals, ligação de hidrogênio) e/ou eletrostáticas entre o hidrogel e as cadeias do PPI, assim como na liberação do AM em função do pH sem aplicação de potencial. Neste ponto cabe ressaltar que o hidrogel é uma estrutura porosa, onde estes poros são na verdade canais preenchidos com água, ou no nosso caso com solução do corante AM. Assim, cadeias do PPI bem próximas às do hidrogel sugerem fortes interações, promovendo um maior espaço livre dentro dos poros, podendo favorecer a difusão do AM, aumentando a quantidade de corante liberada. Quando as cadeias do PPI estão distantes do hidrogel indicam fracas interações e espera-se que o PPI esteja mais difundido nos poros. Isto pode levar a retenção do AM pela diminuição do espaço livre para o corante se difundir.

No pH 2,5 o hidrogel é neutro, assim quando o polímero condutor estiver reduzido, fortes interações com a cadeia do PPI podem ocorrer e essa situação facilita a difusão do AM devido a um maior espaço dentro dos poros, como discutido acima. Quando o PPI está na sua forma condutora (estado oxidado) as cadeias estão positivamente carregadas e ocorre repulsão eletrostática entre as cadeias do PPI e ALG, resultando em um espalhamento do polímero condutor nos poros, evitando a liberação do AM.

Para o sistema proposto neste trabalho, quando o potencial negativo é aplicado, -0,7 V, as estruturas do PPI estão menos oxidadas e as de ALG estão neutras apresentando forte interação entre as espécies aumentando o espaço livre dentro dos poros do hidrogel, aumentando a quantidade e a difusão do AM liberada.

Quando o potencial positivo é aplicado, + 0,4 V ocorre formação de mais cargas positivas na cadeia polimérica do PPI, e para compensar a carga positiva gerada ocorre a entrada de ânions e água na matriz polimérica. Neste potencial e pH a interação entre as espécies não é forte, assim as cadeias de PPI se espalham no interior dos poros, diminuindo a quantidade de AM liberada. Um esquema deste mecanismo pode ser visto na FIGURA 53.

FIGURA 53 - ESQUEMA DOS HIDROGÉIS COMPÓSITOS ILUSTRADO EM POTENCIAL POSITIVO (+ 0,4 V) E POTENCIAL NEGATIVO (- 0,7 V). O CÍRCULO EM AMARELO É A REPRESENTAÇÃO DE UM DOS POROS DO ALG E O SEU GRUPO TERMINAL CARBOXILATO (EM VERMELHO). EM PRETO TEMOS AS CADEIAS DO PPI COM FORMAÇÃO DE CARGAS POSITIVAS (MAIOR QUANTIDADE) NO ESTADO OXIDADO E NEUTRO (MENOR QUANTIDADE).



Neste ponto, é necessário discutir o mecanismo para o controle de liberação eletroquímica. O mecanismo que governa a liberação do AM pelos hidrogéis compósitos de ALG e PPI foi semelhante ao descrito por Takahashi e colaboradores¹²⁷ para liberação de safranina de hidrogéis de AA-PPI (ácido acrílico-polipirrol) que dependeu das interações eletrostáticas e/ou intermoleculares entre o hidrogel e as cadeias de polipirrol. Assim, na situação onde ocorreu forte interação entre os polímeros, o coeficiente de difusão foi maior do que no caso onde as interações eram fracas, desse modo, em pH 3,8 aplicando potencial de -0,4 V, +0,4 V e OCP o hidrogel AA-PPI apresentou maior porcentagem de liberação de safranina em -0,4 V onde a interação entre os polímeros foi mais forte. Porém, em comparação com outros trabalhos como de Lira⁶ e Barthus¹³ que liberaram safranina de hidrogéis de polianilina-poliacrilamida (PANI/PAAm) e polipirrol-poliacrilamida (PPI/PAAm) respectivamente, o mecanismo foi diferente. Nestes trabalhos os

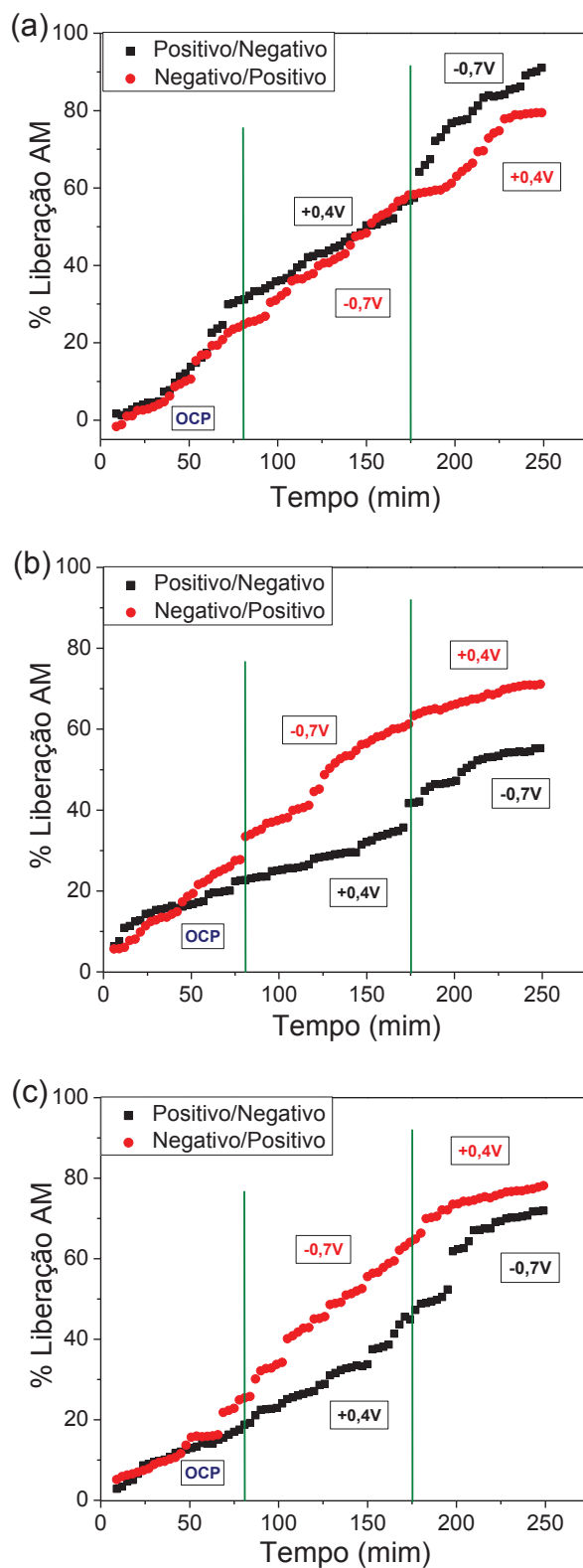
autores conseguiram provar que o mecanismo de liberação controlada eletroquimicamente é baseado na mudança de volume que o polímero condutor sofreu junto com a alteração do seu estado de oxidação, causado principalmente pela movimentação iônica e de solvente—propriedade de músculo artificial. Segundo Lira o compósito reduzido tem menor volume, ou seja, menor volume vazio que pode ajudar a reter, ou seja, diminuir a velocidade de liberação de moléculas incorporadas nos poros destes compósitos. Ao se oxidar a rede, a entrada de ânions e água na matriz polimérica pode compensar a carga gerada na PANI, faz com que o volume do compósito aumente, e a fração polimérica do compósito se expanda, os poros da rede também devem se expandir permitindo assim uma liberação mais rápida das moléculas modelo ainda incorporadas na matriz.

5.6.2 Sistema Liga/desliga

Miller L.L. em 1987, em seu artigo apresentado no *The International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems* destacou as metas de uma pesquisa que desenvolve um modelo de dispositivo eletroquímico para liberação controlada de material bioativo: “tal dispositivo deve permitir velocidades de liberação variáveis e ter a capacidade de ligar e desligar”.

Para verificar se os hidrogéis compósitos apresentavam um perfil de liberação do tipo liga/desliga, ou seja, se o potencial aplicado provoca mudança no perfil de liberação, controle eletroquímico, o eletrodo modificado com o hidrogel compósito foi submetido a aplicação de diferentes potenciais, OCP, positivo e negativo. Para efeito de comparação, os perfis de liberação cada hidrogel compósito submetidos a potenciais de OCP, $-0,7\text{ V} / +0,4\text{ V}$ e $+0,4\text{ V} / -0,7\text{ V}$ foram inclusos na mesma FIGURA 54.

FIGURA 54 – PORCENTAGEM EM FUNÇÃO DO TEMPO DE AM LIBERADA EM SOLUÇÃO DE HNO_3 0,01 mol L⁻¹ EM pH 2,5. OCP E POTENCIAL ALTERNADO EM +0,4 V E -0,7 V / -0,7 V E +0,4 V.



LEGENDA: a) hidrogel composto ALG-PPI;
 b) hidrogel composto ALG/PPI(0,05)-PPI;
 c) hidrogel composto ALG/PPI(0,1)-PPI.

Pode-se observar que, nos três casos, em condições OCP a liberação é principalmente governada por processos difusionais. Quando o potencial é alternado, com aplicação de potencial positivo + 0,4 V os hidrogéis seguem o perfil de OCP com poucas alterações, assim como nos resultados anteriores (FIGURA 52) onde a quantidade de AM foi praticamente constante nos dois potenciais (OCP = + 0,4 V), porém quando o potencial - 0,7 V é aplicado inicia-se o aumento da porcentagem de liberação o que indica que este potencial é forte o suficiente para mudar a estrutura do polímero e liberar o corante. Quando o processo inverso é realizado, ou seja, aplicando potencial - 0,7 V e depois + 0,4 V, pouca alteração na porcentagem de liberação é observada. Como observado, as curvas são semelhantes, mas pode-se inferir que o potencial aplicado é eficiente para controlar a liberação de AM, pois a porcentagem de liberação é modificada pela alteração do potencial de positivo para negativo. Por outro lado, pode-se notar claramente a capacidade dos compósitos de ligar/desligar, sendo um sistema capaz de acionar a liberação frente a impulsos elétricos.

5.6.3 Considerações parciais – PARTE II

Os eletrodos modificados foram obtidos através da síntese eletroquímica do PPI no interior de hidrogéis de ALG, os materiais obtidos apresentaram tanto características do hidrogel (intumescimento) como do polímero condutor (eletroatividade), características interessantes para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada. Os testes de liberação controlada em pH constante com aplicação de diferentes potenciais sugerem diferentes interações entre os polímeros favorecendo a liberação ou a retenção da molécula modelo nos hidrogéis compósitos. Além disso, os hidrogéis compósito apresentaram a capacidade de ligar/desligar, sendo um sistema capaz de acionar a liberação frente a impulsos elétricos.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho permite concluir que hidrogéis compósitos a partir de ALG e PPI podem ser obtidos com sucesso através da rota de síntese química e eletroquímica do PPI.

Desta forma, a síntese química foi utilizada para obtenção do compósito PPI-ALG. O compósito foi caracterizado por técnicas espectroscópicas, microscópicas e eletroquímicas. Os resultados detalharam as propriedades do composto sintetizado.

As espectroscopias de FTIR e Raman mostraram que a integridade do compósito é mantida por ligações de hidrogênio entre grupos amina da PPI e os grupos hidroxila do ALG. As microscopias revelaram morfologia consistentes com os dois polímeros sugerindo a interação entre eles e a análise térmica evidenciou maior estabilidade térmica do compósito PPI-ALG frente a seus precursores.

Assim, os hidrogéis compósitos PPI-ALG e ALG@PPI foram sintetizados quimicamente, reticulados na forma de *beads* e utilizados como fase extratora de compostos com diferentes polaridades em amostras aquosas. A eficiência da extração foi maior para a fase ALG@PPI, isso se deve ao caráter multifuncional do PPI que recobre a superfície dos hidrogéis de ALG. Além disso, a extração foi mais eficiente para a PRO que apresenta o maior coeficiente de partição octanol/água dentre os compostos estudados. Esses resultados indicam o potencial uso das fases estudadas para fins quantitativos para os analitos em meio aquoso.

O hidrogel compósito PPI-ALG, na forma de *beads*, também foi utilizado no desenvolvimento de sistemas de liberação responsivo ao pH para liberação de moléculas modelo. A presença do PPI no hidrogel inibe a difusão dos corantes. Porém, a baixa eletroatividade do hidrogel compósito limita sua aplicação em sistemas de liberação com aplicação de potencial.

Frente a essa limitação, o PPI foi polimerizado eletroquimicamente no interior de hidrogéis de ALG. O material obtido apresentou tanto as características do hidrogel quanto do polímero condutor.

Estudos de liberação eletroquímica mostraram que os hidrogéis compósitos obtidos via síntese eletroquímica, respondem liberando mais corante com aplicação de potencial negativo no pH avaliado, indicando fortes interações entre o hidrogel e o PPI.

Em suma, foi constatado a versatilidade de hidrogéis obtidos a partir de PPI e ALG, os materiais aqui desenvolvidos podem ser aplicados como fase de sorção em sistemas de adsorção de contaminantes de interesse emergente e como dispositivos para liberação controlada eletroquimicamente. Assim, o ALG é um ótimo agente estabilizante para o PPI, sendo um material seguro quanto à toxicidade e sua disponibilidade na natureza é abundante, além disso as rotas de síntese propostas nesse trabalho são simples e não demandam purificação prévia do biopolímero.

6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A polimerização eletroquímica do PPI no interior de hidrogéis de ALG precisa ser aprimorada, principalmente nos que diz respeito ao controle de carga para polimerização do polímero condutor, estudo do tamanho de poros, efeito do pH da solução de liberação e liberação de fármacos avaliando assim a aplicabilidade em sistemas reais.

REFERÊNCIAS

1. GUISEPPI-ELIE, A.; WILSON, A.M.; et al. Electroconductive hydrogels: novel materials for the controlled electrorelease of bioactive peptides. **American Chemical Society, Polymer Preprints, Division of Polymer Chemistry**, v. 38, p. 608–609, 1997.
2. SMALL, C.J.; TOO, C.; et al. Responsive conducting polymer-hydrogel composites. **Polymer Gels and Networks**, v. 5, p. 251–265, 1997.
3. GUISEPPI-ELIE, A. Electroconductive hydrogels: Synthesis, characterization and biomedical applications. **Biomaterials**, v. 31, n. 10, p. 2701–2716, 2010.
4. MURDAN, S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 92, p. 1–17, 2003.
5. KIM, D.; ABIDIAN, M.; et al. Conducting polymers grown in hydrogel scaffolds coated on neural prosthetic devices. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 71, n. 4, p. 577–585, 2004.
6. LIRA, L.M.; CÓRDOBA DE TORRESI, S.I. Conducting polymer-hydrogel composites for electrochemical release devices: Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polyaniline- polyacrylamide networks. **Electrochemistry Communications**, v. 7, n. 7, p. 717–723, 2005.
7. BRAHIM, S.; NARINESINGH, D.; et al. Bio-smart hydrogels: co-joined molecular recognition and signal transduction in biosensor fabrication and drug delivery. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 17, p. 973–981, 2002.
8. GUIMARD, N.K.; GOMEZ, N.; et al. Conducting polymers in biomedical engineering. **Progress in Polymer Science**, v. 32, p. 876–921, 2007.
9. GEORGE, P.M.; LYCKMAN, A.W.; et al. Fabrication and biocompatibility of polypyrrole implants suitable for neural prosthetics. **Biomaterials**, v. 26, n. 17, p. 3511–3519, 2005.
10. VERNITSKAYA, T. V.; EFIMOV, O.N.; et al. Polypyrrole: a conducting polymer; its synthesis, properties and applications. **Russian Chemical Reviews**, v. 66, n. 5, p. 443, 1997.
11. GUO, B.; GLAVAS, L.; et al. Biodegradable and electrically conducting polymers for biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 9, p. 1263–1286, 2013.
12. YONG, K.; MOONEY, D.J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, 2012.
13. BARTHUS, R.C.; LIRA, L.M.; et al. Conducting polymer-hydrogel blends for electrochemically controlled drug release devices. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 4, p. 630–636, 2008.

14. SKOTHEIM, T.A. Handbook of Conducting Polymers. **New York: Marcel Dekker**, 1986.
15. SHIRAKAWA, H.; LOUIS, E.J.; et al. Synthesis of electrically conducting organic polymers: halogen derivatives of polyacetylene, $(CH)_x$. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 578–580, 1977.
16. TWENTY-FIVE YEARS OF CONDUCTING POLYMERS. **Chemical Communications**, v. 1, p. 1–4, 2003.
17. HONG, S.Y.; MARYNICK, D.S. Understanding the conformational stability and electronic structures of modified polymers based on polythiophene. **Macromolecules**, v. 25, p. 4652–4657, 1992.
18. FURUKAWA Y. Electronic absorption and vibrational spectroscopies of conjugated conducting polymers. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 39, p. 15644–15653, 1996.
19. MOSTANY, J., SCHARIFKER, B.R. Impedance spectroscopy of undoped, doped and overoxidized polypyrrole films. In: **Synthetic Metals**. v.87.1997, p. 179–185.
20. SALANECK, W.R.; FRIEND, R.H.; et al. Electronic structure of conjugated polymers: consequences of electron-lattice coupling. **Physics Reports**, v. 319, p. 231–251, 1999.
21. BRÉDAS, J.L.; STREET, G.B. Polarons, bipolarons, and solitons in conducting polymers. **Accounts of Chemical Research**, v. 18, n. 10, p. 309–315, 1985.
22. SANTOS, M.J.L.; BROLO, A.G.; ET AL. Study of polaron and bipolaron states in polypyrrole by in situ Raman spectroelectrochemistry. **Electrochimica Acta**, v. 52, p. 6141–6145, 2007.
23. OTERO, T.F.; MARTINEZ, J.G.; et al. Biomimetic electrochemistry from conducting polymers. A review Artificial muscles, smart membranes, smart drug delivery and computer/neuron interfaces. **Electrochimica Acta**, v. 84, p. 112–128, 2012.
24. ADELOJU, S.B.; WALLACE, G.G. Conducting polymers and the bioanalytical sciences: new tools for biomolecular communications. A review. **The Analyst**, v. 121, n. 6, p. 699–703, 1996.
25. DIAZ, A.F.; KANAZAWA, K.K.; et al. Electrochemical polymerization of pyrrole. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 373, p. 635–636, 1979.
26. KANAZAWA, K.K.; DIAZ, A.F.; et al. “Organic Metals”: polypyrrole, a stable synthetic “metallic” polymer. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 854–855, 1979.

27. BAGHERI, H.; AYAZI, Z.; et al. Conductive polymer-based microextraction methods: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 767, n. 1, p. 1–13, 2013.
28. GENIES, E.M.; BIDAN, G.; et al. Spectroelectrochemical study of polypyrrole films. **Journal Electroanalytical chemistry**, v. 149, n. 1, p. 101–113, 1983.
29. SADKI, S.; SCHOTTLAND, P.; et al. The mechanisms of pyrrole electropolymerization. **Chemical Society Reviews**, v. 29, p. 283–293, 2000.
30. TAN, Y.; GHANDI, K. Kinetics and mechanism of pyrrole chemical polymerization. **Synthetic Metals**, v. 175, p. 183–191, 2013.
31. WANG, X.; GU, X.; et al. Evaluation of biocompatibility of polypyrrole in vitro and in vivo. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 68, n. 3, p. 411–422, 2004.
32. RAMANAVICIENE, A.; KAUSAITE, A.; et al. Biocompatibility of polypyrrole particles: An in-vivo study in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, p. 311–315, 2007.
33. CUI, X.; WILER, J.; et al. In vivo studies of polypyrrole/peptide coated neural probes. **Biomaterials**, v. 24, p. 777–787, 2003.
34. KONTTURI, K.; PENTTI, P.; et al. Polypyrrole as a model membrane for drug delivery. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 453, p. 231–238, 1998.
35. GUMUS, A.; CALIFANO, J.P.; et al. Control of cell migration using a conducting polymer device. **soft matter**, v. 6, p. 5138–5142, 2010.
36. ATEH, D.D.; VADGAMA, P.; et al. Culture of human keratinocytes on polypyrrole-based conducting polymers. **Tissue Engineering**, v. 12, n. 4, p. 4–7, 2006.
37. ATEH, D.D.; NAVSARIA, H.A.; et al. Polypyrrole-based conducting polymers and interactions with biological tissues. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 3, p. 741–752, 2006.
38. ALDISSI, M.; ARMES, S.P. Colloidal dispersions of conducting polymers. **Progress in Organic Coatings**, v. 19, p. 21–58, 1991.
39. STEJSKAL, J. Colloidal dispersions of conducting polymers. **Journal of Polymer Materials**, v. 10, p. 225–258, 2001.
40. KANTI, T.; KHILAR, K.C. Review on subsurface colloids and colloid-associated contaminant transport in saturated porous media. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 119, p. 71–96, 2006.
41. KAWAGUCHI, S.; ITO, K. Dispersion Polymerization. **Advances in Polymer Science**, v. 175, p. 299–328, 2005.

42. BJORKLUND, R.B.; LIEBERG, B. Electrically conducting composites of colloidal polypyrrole and methylcellulose. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 4, p. 1293–1295, 1986.
43. ARMES, S.P.; VINCENT, B. Dispersions of electrically conducting polypyrrole particles in aqueous media. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 288, p. 288–290, 1987.
44. EISAZADEH, H.; SPINKS, G.; et al. Electrochemical production of polypyrrole colloids. **Polymer**, v. 35, n. 17, p. 3801–3803, 1994.
45. HE, Y.; ZHU, B.; et al. Hydrogen bonds in polymer blends. **Progress in Polymer Science**, v. 29, n. 10, p. 1021–1051, 2004.
46. CAWDERY, N.; OBEY, T.M.; et al. Colloidal dispersions of electrically conducting polypyrrole particles in various media. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 0, n. 17, p. 1189–1190, 1988.
47. ARMES, S.P.; MILLER, J.F.; et al. Aqueous dispersions of electrically conducting monodisperse polypyrrole particles. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 118, n. 2, p. 410–416, 1987.
48. BUENO, V.B.; TAKAHASHI, S.H.; et al. Biocompatible xanthan/polypyrrole scaffolds for tissue engineering. **Materials Science and Engineering C**, v. 52, p. 121–128, 2015.
49. SAJESH, K.M.; JAYAKUMAR, R.; et al. Biocompatible conducting chitosan/polypyrrole-alginate composite scaffold for bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 62, p. 465–471, 2013.
50. FINKENSTADT, V.L. Natural polysaccharides as electroactive polymers. **applied microbiology biotechnology**, v. 67, p. 735–745, 2005.
51. CUNHA, P.L.R. DA; PAULA, R.C.M. DE; et al. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649–660, 2009.
52. KIM, S.; XU, J.; et al. Production of biopolymer composites by particle bonding. **Composites: Part A**, v. 41, n. 1, p. 146–153, 2010.
53. BRITO, G.F.; Agrawal, P.; et al. Biopolímeros, polímeros biodegradáveis e polímeros verdes. **Revista Eletrônica de Processos**, v. 6.2, p. 127–139, 2011.
54. LEE, R.; TEMMER, R.; et al. Renewable antioxidant properties of suspensible chitosan – polypyrrole composites. **Reactive and Functional Polymers**, v. 73, n. 8, p. 1072–1077, 2013.
55. GARNER, B.; GEORGEVICH, A.; et al. Polypyrrole–heparin composites as stimulus-responsive substrates for endothelial cell growth. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 44, p. 121–129, 1999.

56. LIU, X.; YUE, Z.; et al. Conducting polymers with immobilised fibrillar collagen for enhanced neural interfacing. **Biomaterials**, v. 32, n. 30, p. 7309–7317, 2011.
57. ROSIAK, J.M.; YOSHII, F. Hydrogels and their medical applications. **Nuclear Instrument and Methods in Physics Research B**, v. 151, p. 56–64, 1999.
58. OLIVEIRA, J.T.; REIS, R.L. Hydrogels from polysaccharide-based materials: Fundamentals and applications in regenerative medicine. **Natural-Based Polymers for Biomedical Applications**, p. 485–514, 2008.
59. PEPPAS, N.A.; BURES, P.; et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 27–46, 2000.
60. AHMED, E.M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 2, p. 105–121, 2015.
61. SHI, Z.; GAO, X.; et al. Electroconductive natural polymer-based hydrogels. **Biomaterials**, v. 111, p. 40–54, 2016.
62. GUO, B.; FINNE-WISTRAND, A.; et al. Degradable and Electroactive Hydrogels with Tunable Electrical Conductivity and Swelling Behavior. **Chemistry of Materials**, v. 23, p. 1254–1262, 2011.
63. LOPES, L.C.; SIMAS-TOSIN, F.F.; et al. Effect of low and high methoxyl citrus pectin on the properties of polypyrrole based electroactive hydrogels. **Carbohydrate Polymers**, v. 155, p. 11–18, 2017.
64. GEORGE, M.; ABRAHAM, T.E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs : Alginate and chitosan — a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, p. 1–14, 2006.
65. RINAUDO, M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. **Polymer international**, v. 57, n. April, p. 171–180, 2008.
66. ROWLEY, J.A.; MADLAMBAYAN, G.; et al. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. **Biomaterials**, v. 20, p. 45–53, 1999.
67. TAM, S.K.; BILODEAU, S.; et al. Biocompatibility and physicochemical characteristics of alginate–polycation microcapsules. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 4, p. 1683–1692, 2011.
68. GARCIA-CRUZ, C.H.; FOGGETTI, U.; et al. Alginato bacteriano: Aspectos tecnológicos, características e produção. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1800–1806, 2008.
69. KUHBECK, D.; MAYR, J.; et al. Evaluation of the nitroaldol reaction in the presence of metal ion-crosslinked alginates. **New Journal of Chemistry**, v. 39, p. 2306–2315, 2015.

70. THAKUR, S.; SHARMA, B.; et al. Recent progress in sodium alginate based sustainable hydrogels for environmental applications. **Journal of Cleaner Production**, v. 198, p. 143–159, 2018.
71. SILVA, R.; SINGH, R.; et al. Hydrogel matrices based on elastin and alginate for tissue engineering applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 114, p. 614–625, 2018.
72. BASAVARAJA, C.; JO, E.A.; et al. Electrical conduction mechanism of polypyrrole-alginate polymer films. **Macromolecular Research**, v. 18, n. 11, p. 1037–1044, 2010.
73. ABU-RABEAH, K.; POLYAK, B.; et al. Synthesis and characterization of a pyrrole-alginate conjugate and its application in a biosensor construction. **Biomacromolecules**, v. 6, p. 3313–3318, 2005.
74. IONESCU, R.E.; ABU-RABEAH, K.; et al. Amperometric algal *Chlorella vulgaris* cell biosensors based on alginate and polypyrrole-alginate gels. **Electroanalysis**, v. 18, n. 11, p. 1041–1046, 2006.
75. IONESCU, R.E.; ABU-RABEAH, K.; et al. Improved enzyme retention from an electropolymerized polypyrrole-alginate matrix in the development of biosensors. **Electrochemistry Communications**, v. 7, n. 12, p. 1277–1282, 2005.
76. ABU-RABEAH, K.; MARKS, R.S. Impedance study of the hybrid molecule alginate-pyrrole: Demonstration as host matrix for the construction of a highly sensitive amperometric glucose biosensor. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 136, n. 2, p. 516–522, 2009.
77. NITA, I.I.; ABU-RABEAH, K.; et al. Amperometric biosensor based on the electro-copolymerization of a conductive biotinylated-pyrrole and alginate-pyrrole. **Synthetic Metals**, v. 159, n. 12, p. 1117–1122, 2009.
78. SAHOO, S.; DHIBAR, S.; et al. Facile synthesis of polypyrrole nanofiber and its enhanced electrochemical performances in different electrolytes. **Polymer Letters**, v. 6, n. 12, p. 965–974, 2012.
79. MA, G.-F.; MU, J.J.; et al. Preparation of polypyrrole/sodium alginate nanospheres and their application for high-performance supercapacitors. **Acta Physico - Chimica Sinica**, v. 29, n. 11, p. 2385–2391, 2013.
80. HUANG, H.; YAO, J.; et al. 3D Nanostructured polypyrrole/sodium alginate conducting hydrogel from self-assembly with High supercapacitor performance. **Journal of Macromolecular Science, Part B**, v. 22, p. 2348, 2017.
81. YANG, S.; JANG, L.K.; et al. Polypyrrole/Alginate Hybrid Hydrogels: Electrically Conductive and Soft Biomaterials for Human Mesenchymal Stem Cell Culture and Potential Neural Tissue Engineering Applications. **Macromolecular Bioscience**, v. 16, p. 1653–1661, 2016.

82. DEVOLDER, R.; ANTONIADOU, E.; et al. Enzymatically cross-linked injectable alginate-g-pyrrole hydrogels for neovascularization. **Journal of Controlled Release**, v. 172, n. 1, p. 30–37, 2013.
83. ZHANG, T.; ZHANG, W.; et al. One-step synthesis of core/shell-like structured polypyrrole/sodium alginate nanocomposites and their electro-responsive performances. **Journal of Intelligent Material Systems and Structures**, v. 29, n. 2, p. 232–241, 2018.
84. ZHANG, L.; ZHENG, J.; et al. Bubble-induced lychee-shaped hollow ZnCo₂O₄@polypyrrole/sodium alginate ternary microsphere as novel anode materials for lithium-ion batteries. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 28, n. 14, p. 10365–10373, 2017.
85. LUO, R.; LIM, H.; et al. Near-infrared light triggerable deformation-free polysaccharide double network hydrogels. **Chemical Communications**, v. 50, p. 7052–7055, 2014.
86. PETRIE, B.; BARDEN, R.; et al. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, n. 0, p. 3–27, 2015.
87. RODRIGUEZ-NARVAEZ, O.M.; PERALTA-HERNANDEZ, J.M.; et al. Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. **Chemical Engineering Journal**, v. 323, p. 361–380, 2017.
88. ZHAO, L.; DENG, J.; et al. Nanomaterials for treating emerging contaminants in water by adsorption and photocatalysis: Systematic review and bibliometric analysis. **Science of the Total Environment**, v. 627, p. 1253–1263, 2018.
89. NAIDU, R.; ANDRES, V.; et al. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. **Chemosphere**, v. 154, p. 350–357, 2016.
90. CHEN, R.; JIANG, H.; et al. Caffeine degradation by methanogenesis: Efficiency in anaerobic membrane bioreactor and analysis of kinetic behavior. **Chemical Engineering Journal**, v. 334, p. 444–452, 2018.
91. MA, L.; CHEN, S.; et al. Rapid biodegradation of atrazine by *Ensifer* sp. strain and its degradation genes. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 116, p. 133–140, 2017.
92. HOUOT, S.; TOPP, E.; et al. Dependence of accelerated degradation of atrazine on soil pH in French and Canadian soils. **Soil Biology & Biochemistry**, v. 32, p. 615–625, 2000.
93. YANG, X.; WEI, H.; et al. Biodegradation of atrazine by the novel *Citricoccus* sp. strain TT3. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 147, p. 144–150, 2018.

94. TALIO, M.C.; ALESSO, M.; et al. Caffeine monitoring in biological fluids by solid surface fluorescence using membranes modified with nanotubes. **Clinica Chimica Acta**, v. 425, p. 42–47, 2013.
95. MANOLI, K.; NAKHLA, G.; et al. Silica gel-enhanced oxidation of caffeine by ferrate (VI). **Chemical Engineering Journal**, v. 330, p. 987–994, 2017.
96. STRECK, G. Chemical and biological analysis of estrogenic , progestagenic and androgenic steroids in the environment. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, n. 6, p. 635–652, 2009.
97. DEBLONDE, T.; COSSU-LEGUILLE, C.; et al. Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, p. 442–448, 2015.
98. FARMACOPÉIA DO BRASIL. v. 1, p. 546, 2010.
99. FONTANALS, N.; MARC, R.M.; et al. New materials in sorptive extraction techniques for polar compounds. **Journal of Chromatography A**, v. 1152, p. 14–31, 2007.
100. BAGHERI, H.; BABANEZHAD, E.; et al. An interior needle electropolymerized pyrrole-based coating for headspace solid-phase dynamic extraction. **Analytica Chimica Acta**, v. 634, p. 209–214, 2009.
101. BAGHERI, H.; MOHAMMADI, A. Pyrrole-based conductive polymer as the solid-phase extraction medium for the preconcentration of environmental pollutants in water samples followed by gas chromatography with flame ionization and mass spectrometry detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1015, p. 23–30, 2003.
102. SAHIN, Y.; ERCAN, B.; et al. In situ electrochemical solid-phase extraction of anions and cations using polypyrrole and overoxidized sulfonated polypyrrole. **Talanta**, v. 75, p. 369–375, 2008.
103. EBARVIA, B.S.; CABANILLA, S.; et al. Biomimetic properties and surface studies of a piezoelectric caffeine sensor based on electrosynthesized polypyrrole. **Talanta**, v. 66, p. 145–152, 2005.
104. BAHRAM, M.; KESHVARI, F.; et al. A novel hydrogel based microextraction of analytes. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 20, p. S624–S631, 2016.
105. CASTILHOS, N.D.B.; SAMPAIO, N.M.F.M.; et al. Physical-chemical characteristics and potential use of a novel alginate / zein hydrogel as the sorption phase for polar organic compounds. **Carbohydrate Polymers**, v. 174, p. 507–516, 2017.
106. ANDRADE-EIROA, A.; CANLE, M.; ET AL. Trends in Analytical Chemistry Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review (Part I). **Trends in Analytical Chemistry**, v. 80, p. 641–654, 2016.

107. BUNKOED, O.; NURERK, P.; et al. Polypyrrole-coated alginate/magnetite nanoparticles composite sorbent for the extraction of endocrine-disrupting compounds. **Journal of separation science**, v. 39, n. 18, p. 3477–3654, 2016.
108. CHIEN, Y.W. Novel Drug Delivery: Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments. **New York: Marcel Dekker**, v. 2^o ed., 1992.
109. GRAHAM, N.B. Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs. **The British Polymer journal**, v. 10, p. 260–266, 1978.
110. COELHO, J.F.; FERREIRA, P.C.; et al. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. **Journal of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine (EPMA)**, v. 1, p. 164–209, 2010.
111. SZUNERITS; TEODORESCU, F.; et al. Electrochemically triggered release of drugs. **European Polymer Journal**, v. 83, p. 467–477, 2016.
112. PERNAUT, J.; REYNOLDS, J.R. Use of Conducting Electroactive Polymers for Drug Delivery and Sensing of Bioactive Molecules. A Redox Chemistry Approach. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 104, n. 17, p. 4080–4090, 2000.
113. SVIRSKIS, D.; TRAVAS-SEJDIC, J.; et al. Electrochemically controlled drug delivery based on intrinsically conducting polymers. **Journal of Controlled Release**, v. 146, n. 1, p. 6–15, 2010.
114. SHOA, T.; MADDEN, D.W.; et al. Analytical modeling of a conducting polymer-driven catheter. **Polymer International**, v. 59, p. 343–351, 2010.
115. SHOA, T.; MADDEN, J.D.W.; et al. Electromechanical coupling in polypyrrole sensors and actuators. **Sensors and Actuators, A: Physical**, v. 161, n. 1-2, p. 127–133, 2010.
116. PEI, Q.; INGANAS, O. Electrochemical Applications of the Bending Beam Method .1. Mass-Transport and Volume Changes in Polypyrrole During Redox. **Journal of Physical Chemistry**, v. 96, n. 25, p. 10507–10514, 1992.
117. NAOI, K.; LIEN, M.; et al. Quartz Crystal Microbalance Study: Ionic Motion Across Conducting Polymers. **Journal Electrochemical Society**, v. 138, n. 2, p. 440–445, 1991.
118. ZINGER, B.; MILLER, L.L. Timed Release of Chemicals from Polypyrrole Films. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, p. 6861–6863, 1984.
119. LIN, Y.; WALLACE, G.G. Factors influencing electrochemical release of 2,6-anthraquinone disulphonic acid from polypyrrole. v. 30, p. 137–142, 1994.
120. PYO, M.; REYNOLDS, J.R. Poly(pyrrole adenosine 5'-triphosphate) (PP-ATP) and conducting polymer bilayers for transport of biologically active ions. **Synthetic Metals**, v. 71, n. 1-3, p. 2233–2236, 1995.

121. WADHWA, R.; LAGENAUR, C.F.; et al. Electrochemically controlled release of dexamethasone from conducting polymer polypyrrole coated electrode. **Journal of Controlled Release**, v. 110, n. 3, p. 531–541, 2006.
122. HEPEL, M.; MAHDAVI, F. Application of the Electrochemical Quartz Crystal Microbalance for Electrochemically Controlled Binding and Release of Chlorpromazine from Conductive Polymer Matrix. **Microchemical Journal**, v. 56, n. 1, p. 54–64, 1997.
123. BIDAN, G.; LOPEZ, C.; et al. Incorporation of sulphonated cyclodextrins into polypyrrole: an approach for the electro-controlled delivering of neutral drugs. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 9, p. 219–229, 1994.
124. CALÓ, E.; KHUTORYANSKIY, V. V Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. **European Polymer Journal**, v. 65, p. 252–267, 2015.
125. KWON, C.I.; BAE, Y.H.; et al. Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs. **Nature**, v. 354, p. 291–293, 1991.
126. KIM, B.C.; SPINKS, G.M.; et al. Electroformation of conducting polymers in a hydrogel support matrix. **Polymer**, v. 41, p. 1783–1790, 2000.
127. TAKAHASHI, S.H.; LIRA, L.M.; et al. Zero-order release profiles from a multistimuli responsive electro-conductive hydrogel. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, n. 3, p. 261–268, 2012.
128. KAUSAITE-MINKSTIMIENE, A.; MAZEIKO, V.; et al. Evaluation of chemical synthesis of polypyrrole particles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 483, p. 224–231, 2015.
129. SHEN, Y.; WAN, M. Soluble conductive polypyrrole synthesized by in situ doping with b-naphthalene sulphonic acid. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, v. 35, p. 3689–3695, 1997.
130. STEJSKAL, J.; SAPURINA, I. Polyaniline: thin films and colloidal dispersions. **Pure Appl. Chem.**, v. 77, n. 5, p. 815–826, 2005.
131. WU, Z.; WU, J.; et al. Colloid properties of hydrophobic modified alginate: Surface tension, ζ -potential, viscosity and emulsification. **Carbohydrate Polymers**, v. 181, p. 56–62, 2018.
132. ZHANG, X.; BAI, R. Surface electric properties of polypyrrole in aqueous solutions. **Langmuir**, v. 19, p. 10703–10709, 2003.
133. ASTETE, C.E.; SABLIOV, C.M.; et al. Ca²⁺ Cross-Linked Alginic Acid Nanoparticles for Solubilization of Lipophilic Natural Colorants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 7505–7512, 2009.

134. SAMANTA, D.; MEISER, J.L.; et al. Polypyrrole nanoparticles for tunable, pH-sensitive and sustained drug release. **Nanoscale**, v. 7, n. 21, p. 9497–9504, 2015.
135. SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; et al. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. **LTC**, v. 5, p. 387, 1994.
136. HOOGMOED, C.G. VAN; BUSSCHER, H.J.; et al. Fourier transform infrared spectroscopy studies of alginate-PLL capsules with varying compositions. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 67, n. 1, p. 172–178, 2003.
137. SAKUGAWA, K.; IKEDA, A.; et al. Simplified method for estimation of composition of alginates by FTIR. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 93, p. 1372–1377, 2004.
138. SARTORI, C.; FINCH, D.S.; et al. Determination of the cation content of alginate thin films by FTi.r. spectroscopy. **Polymer**, v. 38, n. 1, p. 43–51, 1997.
139. SAHOO, S.; KARTHIKEYAN, G.; et al. Electrochemical characterization of in situ polypyrrole coated graphene nanocomposites. **Synthetic Metals**, v. 161, n. 15-16, p. 1713–1719, 2011.
140. AJJAN, F.N.; JAFARI, M.J.; et al. Spectroelectrochemical investigation of redox states in a polypyrrole/lignin composite electrode material. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 3, n. 24, p. 12927–12937, 2015.
141. OMASTOVA, M.; TRCHOVA, M.; et al. Synthesis and structural study of polypyrrole prepared in the presence of surfactants. **Synthetic Metals**, v. 138, p. 447, 2003.
142. TABAČIAROVÁ, J.; MIČUŠÍK, M.; et al. Study of polypyrrole aging by XPS, FTIR and conductivity measurements. **Polymer Degradation and Stability**, v. 120, p. 392–401, 2015.
143. COLEMAN, M.M.; PAINTER, P.C. Hydrogen bonded polymer blends. **Progress in Polymer Science**, v. 20, n. 94, p. 50–59, 1995.
144. DARZI, H.H.; LARIMI, S.G.; et al. Synthesis, characterization and physical properties of a novel xanthan gum/polypyrrole nanocomposite. **Synthetic Metals**, v. 162, n. 1-2, p. 236–239, 2012.
145. NAZARZADEH, E.; MANSOUR, M.; et al. Biodegradable polypyrrole/dextrin conductive nanocomposite: Synthesis , characterization, antioxidant and antibacterial activity. **Synthetic Metals**, v. 187, p. 9–16, 2014.
146. FURUKAWA, Y.; TAZAWA, S.; et al. Raman spectra of polypyrrole and its 2,5 -13 C-substituted and C-deuterated analogues in doped and undoped states. **Synthetic Metals**, v. 24, p. 329–341, 1988.

147. CROWLEY, K.; CASSIDY, J. In situ resonance Raman spectroelectrochemistry of polypyrrole doped with dodecylbenzenesulfonate. **Journal Electroanalytical Chemistry**, v. 547, p. 75–82, 2003.
148. GRZESZCZUK, M.; ANNA, K.; et al. Effects of small octahedral mono , di , and trivalent hexafluoroanions on electronic and molecular structures of polypyrrole monitored by in situ UV – vis – NIR and resonance Raman spectroelectrochemical measurements. **Synthetic Metals**, v. 160, p. 636–642, 2010.
149. DAVIDSON, R.G.; TURNER, T.G. An IR spectroscopic study of the electrochemical reduction of polypyrrole doped with dodecylsulfate anion. **Synthetic Metals**, v. 72, p. 121–128, 1995.
150. JENDEN, C.M.; DAVIDSON, R.G.; et al. A Fourier transform-Raman spectroscopic study of electrically conducting polypyrrole films. **Polymer**, v. 34, n. 8, p. 1649–1652, 1993.
151. RAWAL, I.; KAUR, A. Physical Synthesis of mesoporous polypyrrole nanowires/nanoparticles for ammonia gas sensing application. **Sensors & Actuators: A. Physical**, v. 203, p. 92–102, 2013.
152. LIU, Y.; U, B.H.; et al. In situ cyclic voltammetry-surface-enhanced Raman spectroscopy: studies on the doping-undoping of polypyrrole film. **Thin Solid Films**, v. 374, p. 85–91, 2000.
153. QUINTANILHA, R.C.; ORTH, E.S.; et al. The use of gum Arabic as “Green” stabilizer of poly(aniline) nanocomposites: A comprehensive study of spectroscopic, morphological and electrochemical properties. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 434, p. 18–27, 2014.
154. THANPITCHA, T.; LI, Z.; et al. Anomalous rheology of polypyrrole nanoparticle/alginate suspensions: effect of solids volume fraction, particle size, and electronic state. **Rheol Acta**, v. 50, p. 809 – 823, 2011.
155. YU, C.; WANG, M.; et al. Removal of Cu (II) from aqueous solution using Fe₃O₄-alginate modified biochar microspheres. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 7, p. 53135–53144, 2017.
156. LLANG, X.I.N.; Engineering, B. Improvements of the Physical Properties of Fibroin Membranes with Sodium Alginate. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 45, p. 1937–1943, 1992.
157. THI, J.C.; BRUN, A.; et al. Thermal analysis of polypyrrole oxidation in air. **Polymer**, v. 36, n. 8, p. 1605–1610, 1995.
158. SHANG, S.; YANG, X.; et al. Easy synthesis of carbon nanotubes with polypyrrole nanotubes as the carbon precursor. **Polymer**, v. 50, n. 13, p. 2815–2818, 2009.

159. FUNDUEANU, G.; NASTRUZZI, C.; et al. Physico-chemical characterization of Ca-alginate microparticles produced with different methods. **Biomaterials**, v. 20, n. 15, p. 1427–1435, 1999.
160. ACARTURK, F.; TAKKA, S. Calcium alginate microparticles for oral administration: II effect of formulation factors on drug release and drug entrapment efficiency. **Journal Microencapsulation**, v. 16, n. 3, p. 291–301, 1999.
161. WU, D.; ZHAO, J.; et al. Lanthanum adsorption using iron oxide loaded calcium alginate beads. **Hydrometallurgy**, v. 101, n. 1-2, p. 76–83, 2010.
162. PODSTAWCZYK, D.; WITEK-KROWIAK, A. Novel nanoparticles modified composite eco-adsorbents — A deep insight into kinetics modelling using numerical surface diffusion and artificial neural network models. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 109, p. 1–17, 2016.
163. KASHI, M.; BAGHBANI, F.; et al. Green synthesis of degradable conductive thermosensitive oligopyrrole/chitosan hydrogel intended for cartilage tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 1567–1575, 2018.
164. MAZIAD, N.A.; ISMAIL, F.; et al. Radiation synthesis and characterization of super absorbent hydrogels for controlled release of some agrochemicals. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 307, n. 1, p. 513–521, 2016.
165. SRIAMORNSAK, P.; KENNEDY, R.A. Swelling and diffusion studies of calcium polysaccharide gels intended for film coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 358, n. 1-2, p. 205–213, 2008.
166. WILHELM, S.; KIND, M. On the Relation between Natural and Enforced Syneresis of Acidic Precipitated Silica. **Polymers**, v. 6, p. 2896–2911, 2014.
167. ZHAO, X.; LI, P.; et al. Antibacterial and conductive injectable hydrogels based on quaternized chitosan-graft-polyaniline/oxidized dextran for tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 26, p. 236–248, 2015.
168. HWANG, I.; KWAK, H.; et al. Determination and prediction of Kow and dimensionless Henry's constant (H) for 6 ether compounds at several temperatures. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 16, n. 4, p. 629–633, 2010.
169. KONÁSAVÁ, R.; DUTRTOVÁ, J.J.; et al. Determination of acid dissociation constants of triazole fungicides by pressure assisted capillary electrophoresis. **Journal of Chromatography**, v. 1408, p. 243–249, 2015.
170. ZHAO, H.; HUANG, M.; et al. Preparation of Fe₃O₄@PPy magnetic nanoparticles as solid-phase extraction sorbents for preconcentration and separation of phthalic acid esters in water by gas chromatography – mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 1011, p. 33–44, 2016.

171. NEZHADALI, A.; ES'HAGHI, Z.; et al. Selective extraction of progesterone hormones from environmental and biological sample using a polypyrrole molecular imprinted polymer and determination by gas chromatography. **Analytical Methods**, v. 8, p. 1813–1827, 2016.
172. GRUNDL, G.; MÜLLER, M.; et al. Salting-out and salting-in effects of organic compounds and applications of the salting-out effect of Pentasodium phytate in different extraction processes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 236, p. 368–375, 2017.
173. TAMER, U.; ERTAS, N.; et al. Electrochemically controlled solid-phase microextraction (EC-SPME) based on overoxidized sulfonated polypyrrole. **Talanta**, v. 67, p. 245–251, 2005.
174. MOHAMMADI, A.; YAMINI, Y.; et al. Dodecylsulfate-doped polypyrrole film prepared by electrochemical fiber coating technique for headspace solid-phase microextraction of polycyclic aromatic hydrocarbons. **Journal of Chromatography A**, v. 1063, p. 1–8, 2005.
175. IMPERT, O.; ANNA, K.; et al. Kinetics and mechanism of a fast leuco-Methylene Blue oxidation by copper (II)– halide species in acidic aqueous media. **Dalton Transactions**, v. 7, p. 348–353, 2003.
176. TEIXEIRA, T.P.F. **Avaliação da eficiência do uso de hidrotalcitas calcinadas na remoção de azo corantes aniônicos presentes em efluentes de indústria têxtil**. 2011.
177. MAIA, G.; TORRESI, R.M.; et al. Charge Compensation Dynamics in the Redox Processes of Polypyrrole-Modified Electrodes. **Journal Physical Chemistry**, v. 100, p. 15910–15916, 1996.
178. FLORY, P.J.; REHNER, J. Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks. **The Journal of Chemical Physics**, v. 11, p. 512–520, 1943.
179. CHUANG, J.; HUANG, Y.; et al. Effects of pH on the Shape of Alginate Particles and Its Release Behavior. **International Journal of Polymer Science**, p. 1–9, 2017.
180. SRIAMORNSAK, P.; THIRAWONG; et al. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v. 66, p. 435–450, 2007.
181. LI, L.; GE, J.; et al. In situ forming biodegradable electroactive hydrogels. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 8, p. 2880, 2014.
182. MACKIE, A.R.; MACIERZANKA; et al. Sodium alginate decreases the permeability of intestinal mucus. **Food hydrocolloids**, v. 52, p. 749–755, 2016.
183. PEI, Q.; QIAN, R. Protonation and deprotonation of polypyrrole chain in aqueous solutions. **Synthetic Metals**, v. 45, n. 1, p. 35–48, 1991.

APÊNDICE 1 – CARACTERIZAÇÃO DO ALGINATO DE SÓDIO

O alginato de sódio utilizado como agente estabilizante do PPI foi caracterizado por cromatografia de exclusão por tamanho (HPSEC) e a constante de ionização (pKa) foi determinado por titulação potenciométrica.

Afim de determinar a homogeneidade em massa, experimentos de HPSEC foram efetuados. Estes ensaios possibilitam determinação da massa molar ponderal média (M_w), massa molar numérica média (M_n) e dispersão (M_w/M_n), permitindo inferir o comportamento do material compósito obtido. Previamente à análise, foi determinado o valor do incremento de índice de refração $dn/dc = 0,158$, posteriormente utilizado no tratamento dos resultados das análises cromatográficas por HPSEC. O perfil de eluição do ALG é apresentado na FIGURA A 1. Na TABELA 9, estão reunidos os dados de M_w , M_n e dispersão \mathcal{D} , calculados pelo *software* Astra.

FIGURA A 1 - PERFIL CROMATOGRÁFICO DO ALGINATO DE SÓDIO 2% OBTIDO POR CROMATOGRAFIA DE EXCLUSÃO ESTÉRICA DE ALTA PERFORMANCE COM MULTIDETECCÃO (HPSEC). IR: ÍNDICE DE REFRAÇÃO; MALLS: ESPALHAMENTO DE LUZ LASER MULTIÂNGULOS.

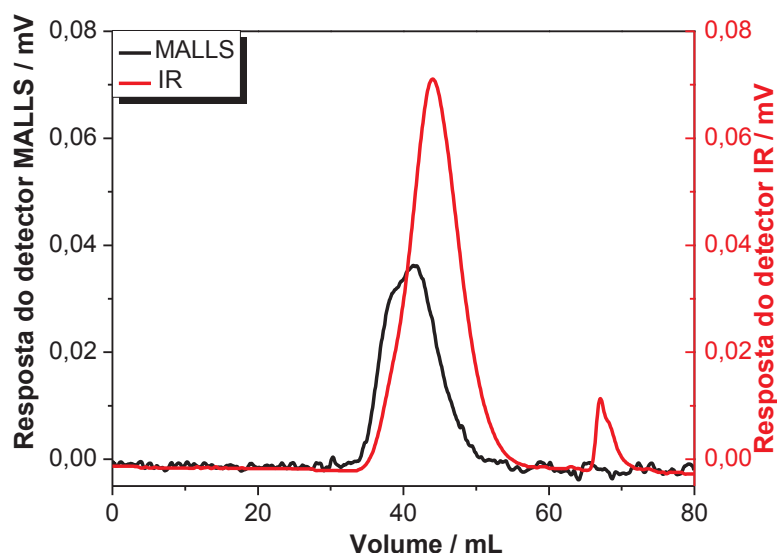


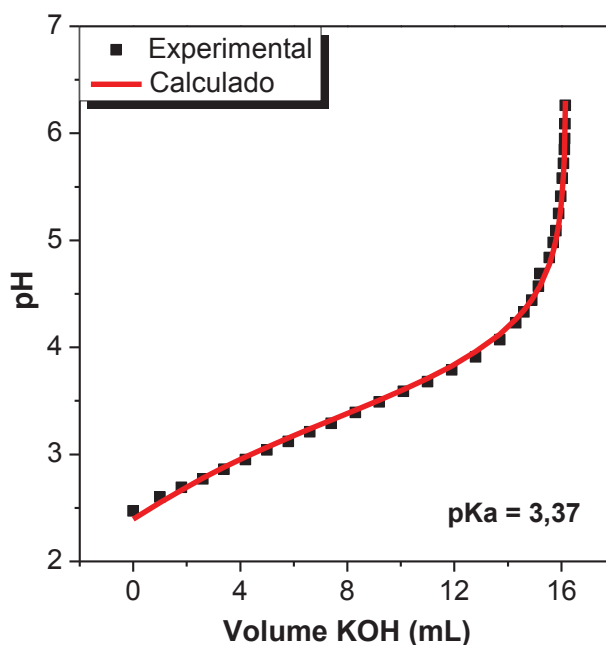
TABELA 9 - PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DETERMINADOS POR HPSEC-MALLS DA AMOSTRA DE ALGINATO DE SÓDIO 2%, UTILIZANDO O VALOR DE $dn/dc = 0,158$.

Amostra	M_n ($\times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$)	M_w ($\times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$)	$\mathcal{D} = M_w/M_n$	% Recup
ALG	$3,009 \pm 10\%$	$7,125 \pm 6$	$2,36 \pm 0,302$	87,06

O perfil de eluição do ALG indica uma amostra polidispersa, confirmada pela relação $M_w/M_n = 2,36$, com distribuição monomodal, eluindo em torno de 40 mL. O valor de M_w está dentro da faixa de valores relatados na literatura visto que a massa desse polissacarídeo para fins comerciais podem apresentar massas molares que variam de 32 000 e 400 000 g mol⁻¹. Além disso, apresentou uma taxa de recuperação elevada o que sugere que a amostra estava bem solubilizada e que ocorreu pouca perda por adsorção na coluna ou filtração.

De acordo com os dados da literatura, o alginato possui um valor dois valores de pKa 3,38 e 3,65 para os ácidos manurônicos e gulurônicos, respectivamente. Com um valor de pH abaixo do pKa do ácido urônico, os géis de alginato são estabilizados por uma rede de ligação de hidrogênio intermolecular. Por isso, as partículas de alginato quebram-se facilmente no suco intestinal, mas estável no suco gástrico ¹⁷⁹.

FIGURA A 2 - CURVA DE TITULAÇÃO POTENCIOMETRIA DE ALG (2 % À 25°C) COM KOH 0,1 mol L⁻¹. A LINHA SÓLIDA CORRESPONDE À CURVA DE AJUSTE PELO PROGRAMA BEST7.



Pelo ajuste da curva de pH em função do volume de base adicionado (FIGURA A 2), com auxílio do programa BEST7, foi encontrado apenas um valor de pKa= 3,37, evidenciando maior quantidade de grupos ácidos manurônicos no alginato comercial utilizado nos experimentos realizados nesta tese.

APÊNDICE 2 – CURVAS ANALÍTICAS

A solução do corante azul de metileno (AM) na concentração de 50 mg L⁻¹, preparadas em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹ foram usadas como solução estoque. A curva analítica foi preparada a partir de diluições volumétricas a partir das soluções estoque, utilizando como diluente seus respectivos solventes. Os valores de absorbância foram determinados por espectroscopia no UV-Vis (Agilent Cary 60) no comprimento de onda de 664 nm. Os resultados obtidos permitiram construir uma curva analítica. A equação da reta foi obtida por regressão linear.

Calculou-se a concentração dos corantes através da curva de calibração dada pela equação 5:

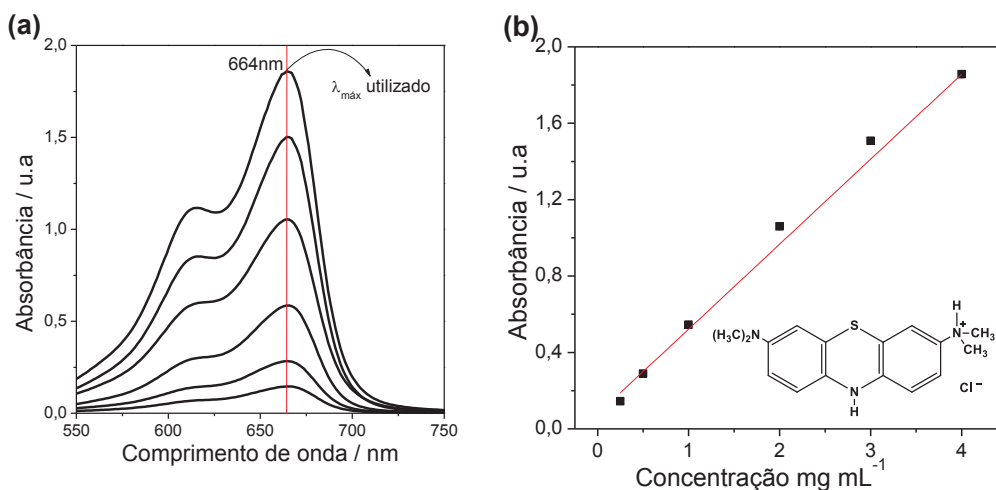
$$Abs = a + x \cdot Conc.$$

Equação 5

onde Abs representa absorbância e Conc. a concentração do corante liberado

A curva analítica obtida para o AM em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹ foi $Abs = 0,07755 + 0,4468 \times Conc.$, $R^2 = 0,998$

FIGURA A 3 – DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO (SOLUÇÃO HNO₃ 0,01 mol L⁻¹).

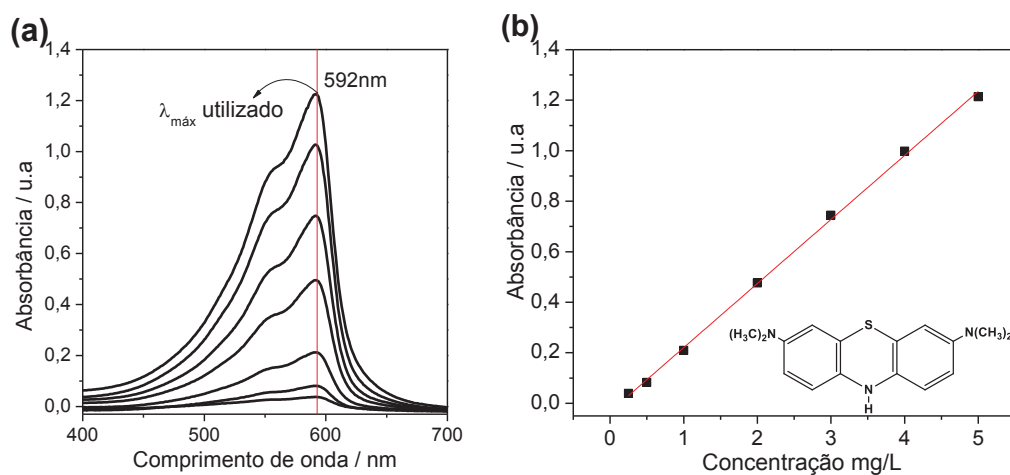


LEGENDA: a) Espectros de absorção do AM em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹.

b) Curva analítica do AM em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹ (inserto: Estrutura do AM em solução ácida).

A curva analítica obtida para o AM em NaOH 1 mol L⁻¹ foi $Abs = -0,003297 + 0,25361 \times Conc.$, $R^2 = 0,998$.

FIGURA A 4 - DADOS DO CORANTE AM UTILIZADO NOS TESTES DE LIBERAÇÃO. (SOLUÇÃO NaOH 1 mol L⁻¹).

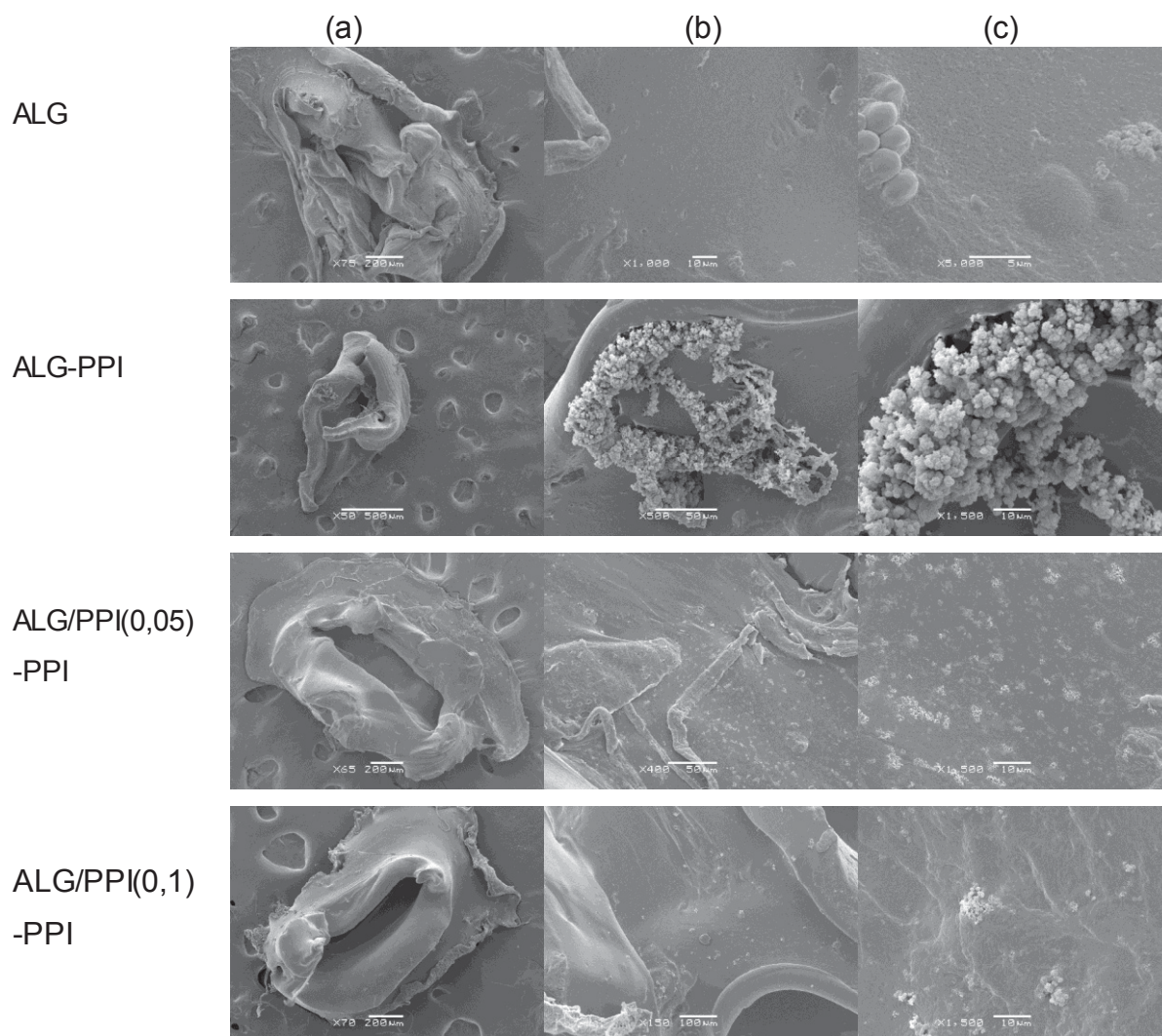


LEGENDA: a) Espectros de absorção do AM em HNO₃ 0,01 mol L⁻¹;

b) Curva analítica do AM em NaOH 1 mol L⁻¹ (inserto: Estrutura do AM em solução básica).

APÊNDICE 3 – IMAGENS DE MEV DOS HIDROGÉIS ELETROQUÍMICAMENTE POLIMERIZADOS

FIGURA A 5 - IMAGENS REPRESENTATIVAS DE MEV PARA O HIDROGEL DE ALG E HIDROGÉIS COMPOSTOS ALG-PPI, ALG/PPI(0,05)-PPI E ALG/PPI(0,1)-PPI.

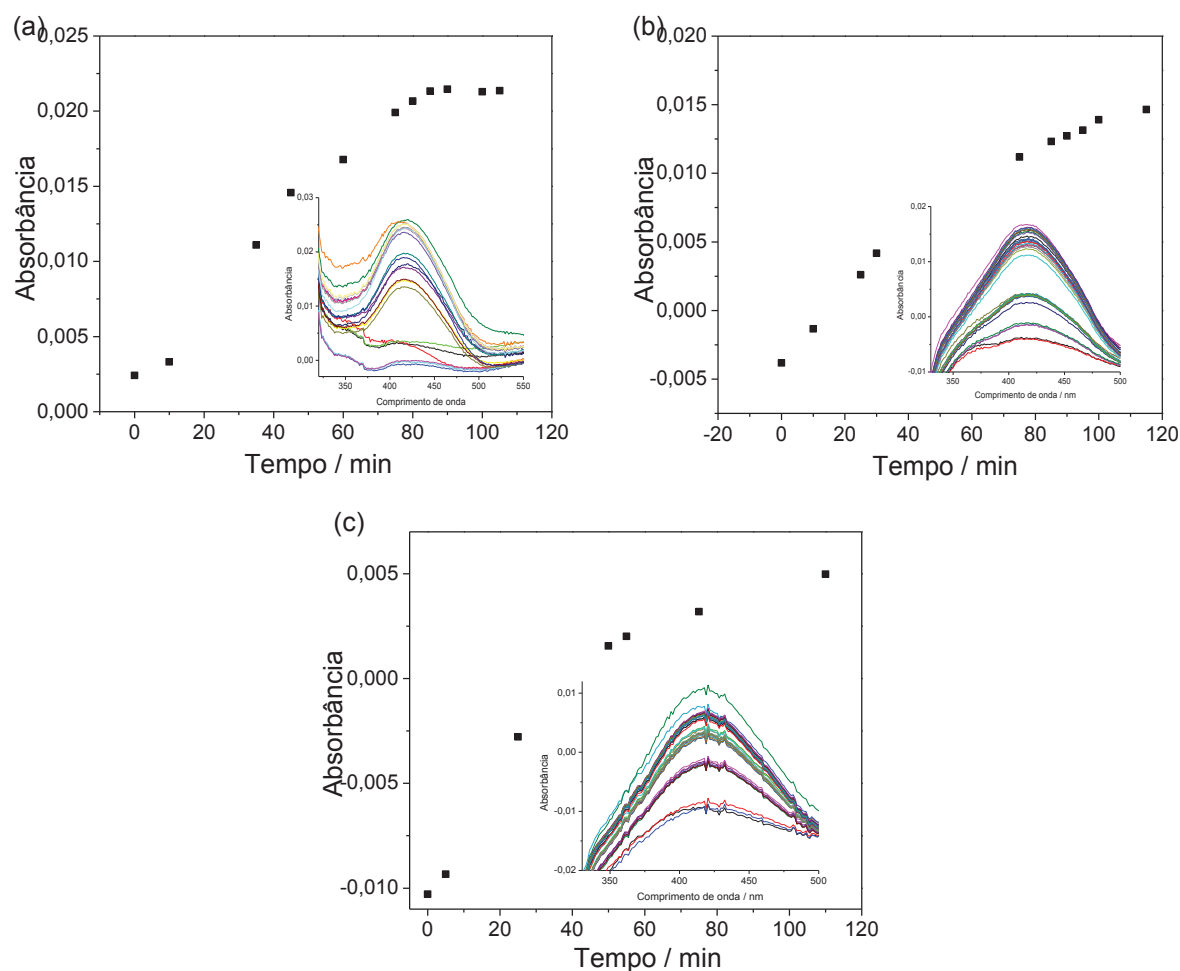


LEGENDA: a) Local de remoção da malha de aço;
 b) Aumento de 150 x;
 c) Aumento de 1500 x.

APÊNDICE 4 - LIBERAÇÃO CORANTE ANIÔNICO COM APLICAÇÃO DE POTENCIAL

Os hidrogéis compósitos foram carregados com corante aniônico amarelo remazol (AR), e testes de liberação foram realizadas em diferentes potenciais, na FIGURA A 6 é apresentado o perfil de liberação para o hidrogel compósito ALG/PPI(0,1)-PPI, os outro hidrogéis apresentaram perfis semelhante.

FIGURA A 6 - LIBERAÇÃO DO CORANTE ANIÔNICO AMARELO REMAZOL PARA O HIDROGEL COMPÓSITO ALG/PPI(0,1)-PPI EM SOLUÇÃO DE HNO_3 0,01 mol L^{-1} pH 2,5.



LEGENDA: a) Potencial de OCP (inseto: espectro de UV-Vis);
 b) Potencial + 0,4 V (inseto: espectro de UV-Vis);
 c) Potencial - 0,7 V (inseto: espectro de UV-Vis).